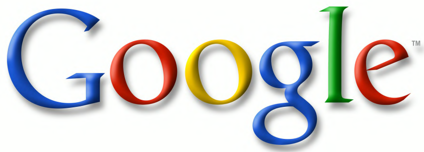



COUNTWAY LIBRARY
HC 1CYW M


THE TRUSTEES OF THE
PUBLIC LIBRARY
LUX
OMNIUM
CIVIUM
OF THE CITY OF
BOSTON
1852 . 1878

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing**, Lyon; **E. Behring**, Marbourg; **C. Binz**, Bonn; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris; **L. Brieger**, Berlin; **V. Cervello**, Palerme; **A. R. Cushny**, Ann Arbor; **J. Denys**, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort; **W. Filehne**, Breslau; **Th. R. Fraser**, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin; **E. Gley**, Paris; **F. Henrijean**, Liége; **J. F. Heymans**, Gand; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres; **R. Lépine**, Lyon; **O. Liebreich**, Berlin; **J. Pohl**, Prague; **G. Pouchet**, Paris; **J. L. Prevost**, Genève; **E. Roux**, Paris; **B. J. Stokvis**, Amsterdam; **H. v. Tappeiner**, München; **E. Van Ermengem**, Gand.

VOLUME X

avec 41 figures intercalées dans le texte et 1 planche.

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME X.



MARCEL v. NENCKI

Directeur du laboratoire de chimie physiologique
de l'Institut impérial de Médecine expérimentale à Saint-Pétersbourg.

Né le 15 Janvier 1847, à Boczki (Pologne),
décédé à Saint-Pétersbourg, le 1er Octobre 1901.

MARCEL VON NENCKI.

Les Archives viennent de perdre un collaborateur éminent : MARCEL VON NENCKI. Né le 15 janvier 1847 à Boczki (gouvernement de Kalisz en Pologne-Russe,) il fréquenta le gymnase philologique de Piotrków de 1856 à 1863; devint d'abord étudiant de la faculté de philosophie à Jéna en 1864, puis à Berlin de 1865 à 1867; à partir de l'été 1867, il s'inscrivit à la faculté de médecine de cette même université. En 1869 il y passa son « Tentamen physicum » et en 1870 son « Tentamen rigorosum ». Après avoir obtenu le titre de docteur par sa thèse « Die Oxydation der aromatischen Verbindungen im Thierkörper », il approfondit pendant deux années la chimie organique sous la direction de BAEYER à l'Académie industrielle de Berlin. En 1872, NENCKI se rendit, comme assistant de l'institut pathologique, à l'université de Berne : il y resta près de vingt ans, jusqu'en 1891, montant rapidement l'échelle de l'hiérarchie académique. Bientôt Privatdocent, il fut nommé après une année « Professor honorarius », et en 1876 professeur extraordinaire. En 1877, le gouvernement de Berne le désigna comme professeur titulaire de la chaire de chimie physiologique qu'il venait de créer, et lui confia la direction de l'institut médico-chimique de cette université.

En 1891, NENCKI accepta à St-Pétersbourg la direction du laboratoire de chimie physiologique à l'institut impérial de médecine expérimentale : c'est là, en décembre 1899, dans son labaratoire, au lendemain de sa rentrée d'un séjour d'études de plusieurs mois sur la peste à Tiflis, que j'eus le plaisir de faire la connaissance personnelle de NENCKI; émerveillé encore par cette colonie d'instituts que je venais de visiter, et qui n'a presque nulle part son égale, je l'écoutai, durant des heures, disserter à bâtons rompus sur les hommes et les questions de science.

Couvert de fourrures et de neige, en un traineau rapide et qui glissait à travers une nuée blanche de flocons, je descendis du quartier Aptékarski dans la ville par le pont Pierre-le-Grand, rêvant à l'avenir de

ce grand peuple, dont les princes installent en de semblables palais la Science, et des savants comme NENCKI. Il vient de disparaître trop tôt, en pleine activité, rapidement enlevé par une hémorrhagie stomacale, suite d'un cancer encéphaloïde.

Le portrait de NENCKI, plus intimement qu'une stèle, perpétuera à nos lecteurs le souvenir de ses traits; la longue liste de ses publications dira, mieux que toutes les oraisons, son œuvre, aussi bien que la part active et variée qu'il prit aux progrès de la science.

Liste des publications de M. von Nencki et ses élèves.

ABRÉVIATIONS.

Arch. sc. bl. fr. rus. = Archives des sciences biologiques. Edition française, édition russe.
Ar. f. ex. P. u. Ph. = Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie.
C. f. B. u. P. = Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde.
C. f. d. m. Wiss. = Centralblat für die medicinischen Wissenschaften.
Cor. Bl. Sch. Ae. = Correspondenzblatt für Schweiz. Aerzte.
B. d. d. ch. G. = Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.
Berl. klin. Woch. = Berliner klinische Wochenschrift.
Gaz. Lek. = Gazeta Lekarska.
In. Dis. = Inaugural-Dissertation.
J. f. pr. Ch. = Journal für praktische Chemie.
M. f. Ch. = Monatshefte für Chemie.
Ph. Z. f. R. = Pharmaceutische Zeitschrift für Russland.
Pfl. Ar. = Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie.
S. W. f. Ph. = Schweiz. Wochenschrift für Pharmacie.
Sitz. W. W. = Sitzungberichte d. kaiser. Academie d. Wissenschaften in Wien.
Th. Mnt. = Therapeutische Monatshefte.
Zeit. f. ph. Ch. = Zeitschrift für physiologische Chemie.

1869

M. NENCKI und O. SCHULZEN. Ueber die Vorstufen des Harnstoffs im Organismus. B. d. d. ch. G., Bd. II, 566.

1870

M. NENCKI. Die Oxydation der aromatischen Verbindungen im Thierkörper. In. Dis. am 2 August. Berlin. Druck von Gebr. Unger (Th. Grimm). Friedrichsstr. 24. — Reichert's und du Bois Reymond's Archiv, S. 399.

1871

M. Nencki. Untersuchungen über die Harnsäuregruppe. 1-te Mittheilung. B. d. d. ch. G., Bd. IV, 722.

1872

M. Nencki. Untersuchungen über die Harnsäuregruppe. 2-te und 3-te Mittheil. B. d. d. ch. G., Bd. V, 45 und 886.

M. Nencki. Zur Kenntniss des Sulfoharnstoffs. B. d. d. ch. G., Bd. V, 598.

M. Nencki. Wasserentziehung im Thierkörper. B. d. d. ch. G., Bd. V, 890.

M. Nencki und E. Ziegler. Oxydation des Camphercymols im Thierkörper. B. d. d. ch. G., Bd. V, 749.

P. Rakowski. Ueber die Reduction der Mononitronaphtoësäure. B. d. d. ch. G., Bd. V, 1020.

1873

M. Nencki und W. Leppert. Einwirkung des Essigsäureanhydrids auf Rhodanammonium. B. d. d. ch. G., Bd. VI, 902.

L. Nencki. Ueber das Verhalten einiger aromatischen Verbindungen im Thierkörper. In. Dis., Bern.

1874

M. Nencki. Ueber einige Verbindungen des Aldehyds. B. d. d. ch. G., Bd. VII, 158.

M. Nencki. Ueber das Guanamin. B. d. d. ch. G., Bd. VII, 775.

M. Nencki. Ueber Sulfoharnstoff-Oxalsäureäther. B. d. d. ch. G., Bd. VII, 779.

M. Nencki. Ueber die Guanidinderivate. B. d. d. ch. G., Bd. VII, 1584.

M. Nencki. Ueber die Harnfarbstoffe aus der Indigogruppe und über die Pankreasverdauung. B. d. d. ch. G., Bd. VII, 1593.

1875

M. Nencki. Ueber die Bildung des Indols aus dem Eiweiss. B. d. d. ch. G., Bd. VIII, 336.

M. Nencki. Ueber Indol. B. d. d. ch. G., Bd. VIII, 722.

M. Nencki. Ueber den Stickstoff- und Eiweissgehalt der Frauen- und

M. Nencki. Eiweisskörper. Artikel im Handwörterbuch der Chemie von H. Fehling (Braunschweig).

L. Spengel. Ueber den chemischen Vorgang bei der Bildung der Hippursäure im Thierkörper. In. Dis. Bern.

1876

M. Nencki. Ueber das Propylen und das i-Propylenguanamin. B. d. d. ch. G., Bd. IX, 229.

M. Nencki. Ueber die Spaltungsproducte des Aceto- (Methylen-) Guanamins. B. d. d. ch. G., Bd. IX, 232.

M. Nencki. Ueber die Condensation der Guanamine und polymeren Cyanverbindungen. B. d. d. ch. G., Bd. IX, 244.

M. Nencki. Zur Geschichte des Indols und der Fäulnissprocesse im thierischen Organismus. B. d. d. ch. G., Bd. IX, 299.

M. Nencki. Frage über die Constitution der Guanamine und der polymeren Cyanverbindungen. B. d. d. ch. G., Bd. IX, 1008.

M. Nencki. Entgegnung. B. d. d. ch. G., Bd. IX, 1552.

M. Nencki. Ueber die Zersetzung der Gelatine und des Eiweisses bei der Fäulniss mit Pankreas. Festgabe an G. Valentin von d. med. Facultät in Bern.

1877

M. Nencki. Zur Kenntniss der Fäulnissprocesse, B. d. d. ch. G., Bd. X, 1033.

M. Nencki. Zur Kenntnis der Leucine. J. f. pr. Ch., Bd. XV, 390.

M. Nencki. Ueber die Einwirkung der Monochloressigsäure auf Sulfocyansäure und ihre Salze. J. f. pr. Ch., Bd. XVI, 1.

J. H. Jäger. Die Einwirkung der Monochloressigsäure auf Rhodansalze der aromatischen Monamine. J. f. pr. Ch., Bd. XVI, 17.

J. Jeanneret. Untersuchungen über die Zersetzung von Gelatine und Eiweiss durch die geformte Fermente bei Luftabschluss. In. Dis. Bern. — J. f. pr. Ch., Bd. XV, 353.

1878

M. Nencki. Bemerkung über die Carbaminsulfoessigsäure (Carbaminsulfoglykolsäure). J. f. pr. Ch., Bd. XVII, 69.

M. Nencki. Ueber die Zersetzung des Eiweisses durch schmelzendes Kali. J. f. pr. Ch., Bd. XVII, 79.

M. Nencki. Ueber den chemischen Mechanismus der Fäulniss. J. f. pr. Ch., Bd. XVII, 105.

M. NENCKI. Bildung des Melamins aus Guanidin. J. f. pr. Ch., Bd. XVII, 235.

M. NENCKI. Ueber Guanidinkohlensaureäther. J. f. pr. Ch , Bd. XVII, 237.

M. NENCKI. Leichte Darstellung des Milchsäuretrichloräthylidenäthers. J. f. pr. Ch., Bd. XVII, 239.

M. NENCKI. Bemerkung zu der Notiz des Herrn KÜHNE « Zur Geschichte der feuchten Gaskammer ». J. f. pr. Ch., Bd. XVII, 288.

M. NENCKI. Die Oxydation des Acetophenons im Thierkörper. J. f. pr. Ch., Bd. XVII, 288.

M. NENCKI. Vortheilhafte Darstellung des Skatols. C. f. d. m. Wiss. N° 47.

M. NENCKI. Erwiderung in Betreffe der pathologischen Phenolausscheidung. C. f. d. m. Wiss. N° 34.

M. NENCKI und F. SCHAFFER. Ueber die Einwirkung von Chloralhydrat auf Rhodanammonium. J. f. pr. Ch. Bd. XVIII, 430.

M. NENCKI und N. SIEBER. Ueber eine neue Synthese des Glykocyamins. J. f. pr. Ch., Bd. XVII, 477.

L. BRIEGER. Ueber die flüchtigen Bestandtheile der menschlichen Excrementen. J. f. pr. Ch., Bd. VII, 124.

K. KAUFFMANN. Ueber die Zersetzung des Blutes durch Bacillus subtilis. In. Dis. Bern.

W. ODERMATT. Zur Kenntniss der Phenolbildung bei der Fäulniss der Eiweisskörper. In. Dis. Bern. — J. f. pr. Ch., Bd. XVIII, 249.

F. SCHAFFER. Ueber die Ausscheidung des dem Thierkörper zugeführten Phenols. J. f. pr. Ch., Bd. XVIII, 282.

1879

M. NENCKI. Ueber die Lebensfähigkeit der Spaltpilze bei fehlendem Sauerstoff. J. f. pr. Ch., Bd. XIX, 337.

M. NENCKI. Die empirische Formel des Skatols. J. f. pr. Ch., Bd. XX, 466.

M. NENCKI und P. GIACOSA. Giebt es Bacterien oder deren Keime in den Organen gesunder lebender Thiere? J. f. pr. Ch., Bd. XX, 34.

M. NENCKI und F. SCHAFFER. Ueber die chemische Zusammensetzung der Fäulnissbacterien. J. f. pr. Ch., Bd. XX, 443.

V. BOVET. Ueber die antiseptischen Eigenschaften der Pyrogallussäure. J. f. pr. Ch.. Bd. XIX, 445,

T. CISZKIEWICZ. Ueber die Gährung des schleimsauren Ammoniaks. In. Dis. Bern.

P. GIACOSA. Vortheilhafte Darstellung der Phenolglycolsäure und über die Pyrogalloltriglycolsäure. J. f. pr. Ch., Bd. XIX, 396.

A. SÉCRETAN. Ueber die angebliche Umwandlung von Eiweiss zu Fett bei längerem Verbleiben unter Wasser oder in der Erde. In. Dis. Bern.

N. SIEBER. Ueber die antiseptische Wirkung der Säuren. J. f. pr. Ch., Bd. XIX, 433.

G. WAELCHLI. Ueber die Fäulniss des Elastin und Mucin. In. Dis. Bern.

1880

M. NENCKI. Zur Abwehr. Zeit. f. ph. Ch., Bd. IV, 137.

M. NENCKI. Zur Kenntniss der Skatolbildung. Zeit. f. ph. Ch., Bd. IV. 371.

M. NENCKI und P. GIACOSA. Ueber die Oxydation der aromatischen Kohlenwasserstoffe im Thierkörper. Zeit. f. ph. Ch., Bd. IV. 325. — Archiv per le science medicale. Vol. IV, N. 14.

M. NENCKI und P. GIACOSA. Ueber die Oxydation des Benzols durch Ozon und die Oxydationen im Thierkörper. Zeit. f. ph. Ch., Bd. IV, 339.

M. EKUNINA. Ueber die Ursache der sauren Reaction der thierischen Gewebe nach dem Tode. In. Dis. Bern.

H. GENHART. Die Oxydation des Aethylbenzols im Thierkörper. In. Dis. Bern.

P. GIACOSA. Ueber die Solireton. J. f. pr. Ch., Bd. XXI, 221.

N. SIEBER. Ueber die angebliche Umwandlung des Eiweisses in Fett beim Käsen des Roquefort. J. f. pr. Ch., Bd. XXI, 203.

J. SZPILMAN. Ueber das Verhalten der Milzbrandbacillen in Gasen. Zeit. f. ph. Ch., Bd. IV, 350.

1881

M. NENCKI. Zur Geschichte der Oxydationen im Thierkörper. J. f. pr. Ch., Bd. XXIII, 87.

M. NENCKI. Berichtigung. B. d. d. ch. G., Bd. XIV, 1144.

M. NENCKI. Ueber die physiologische Verbrennung. Cor. Bl. Sch. Ae., Jahrg. XI.

M. NENCKI und N. SIEBER. Ueber die Verbindungen der ein- und zweibasischen Fettsäuren mit Phenolen. Zwei Mittheilungen. J. f. pr. Ch., Bd. XXIII, 147, 537.

M. NENCKI und N. SIEBER. Ueber die Zersetzung des Traubenzuckers

und der Harnsäure durch Alkalien bei der Brüttemperatur. J. f. pr. Ch., Bd. XXIV, 498.

M. NENCKI und W. SCHMID. Ueber die Verbindungen der ein- und zweibasischen Fettsäuren mit Phenolen. Dritte Mittheilung. J. f. pr. Ch., Bd. XXIII, 546.

F. SCHAFFER. Zur Kenntnisss des Mykoprotein. J. f. pr. Ch., Bd. XXIII, 302.

W. SCHMID. Zur Kenntniss des Urethans. J. f. pr. Ch., Bd. XXIV, 120.

N. SIEBER. Beiträge zur Kenntniss der chemischen Zusammensetzung der Schimmelpilze. J. f. pr. Ch., Bd. XXIII, 412.

F. STÖCKLY. Beiträge zur Kenntniss der Fäulnissprodukte des Gehirns. In. Dis., Bern.

1882

M. NENCKI. Ueber die Verbindungen der ein- und zweibasischen Fettsäuren mit Phenolen. Vierte Mittheilung. J. f. pr. Ch., Bd. XXV, 273.

M. NENCKI. Ueber die Zulässigkeit gegypster Weine. J. f. pr. Ch., Bd. XXV, 284.

M. NENCKI. Zur Geschichte der basischen Fäulnissprodukte. J. f. pr. Ch., Bd. XXVI, 47.

M. NENCKI. Urorozeina, nowo znaleziony barwnik w moczu. Gaz. Lek.

M. NENCKI und N. SIEBER. Ueber zwei neue Derivate des Sulfoharnstoffs. J. f. pr. Ch., Bd. XXV, 72.

M. NENCKI und N. SIEBER. Untersuchungen über die physiologische Oxydation. J. f. pr. Ch., Bd. XXVI, 1.

M. NENCKI und N. SIEBER. Ueber das Vorkommen von Milchsäuren im Harn bei Krankheiten und die Oxydationen in den Geweben der Leukämischen. J. f. pr. Ch., Bd. XXVI, 41.

M. NENCKI und O. SIEBER. Ueber das Urorosein, einen neuen Harnfarbstoff. J. f. pr. Ch., Bd. XXVI, 333.

F. BOILLAT. Beiträge zur Lehre von der Antisepsis. In. Dis., Bern.

W. SCHMID. Ueber eine neue Synthese des Aurins und die Darstellung dessen Homologen. In. Dis., Bern.

W. SCHMID. Ueber eine neue Bildungsweise des Resocyanins. J. f. pr. Ch., Bd. XXV, 81.

F. RASINSKI. Ueber die Condensationsprodukte aus Phenolen und Essigsäure und über eine einfache Darstellung der Säureäther der Phenole. In. Dis., Bern.

1883

M. NENCKI. Eine neue Darstellungsweise des Glycocolls. B. d. d. ch. G., Bd. XVI, 2827.

M. NENCKI und N. SIEBER. Ueber eine neue Methode die physiologische Oxydation zu messen und über den Einfluss der Gifte und Krankheiten auf dieselbe. Pfl. Ar., Bd. XXXI, 319.

E. BRZEZINSKI. Beiträge zur Kenntniss der Oxydation im Organismus bei Krankheiten und Vergiftungen. In. Dis., Bern.

R. DICK. Ueber den diagnostischen Werth der Urobilinurie für die Gynäkologie. Archiv für Gynäkologie. Bd. XXIII.

B. LACHOWICZ. Ueber Dichlorphenanthron und seine Reductionsprodukte. J. f. pr. Ch., Bd. XXVIII, 168.

B. LACHOWICZ. Entgegnung auf die redactionelle Bemerkung des Herrn Professor Hermann Kolbe. J. f. pr. Ch., XXVIII, 269.

F. RASINSKI. Ueber Biuretdicyanamid. J. f. pr. Ch., Bd. XXVII, 157.

W. TRZCINSKI. Ueber die Einwirkung der Dibrombarbitursäure auf Sulfoharnstoff und sulfocyansäure Salze. B. d. d. ch. G., Bd. XVI, 1057.

W. TRZCINSKI. Ueber die Condensationen der aromatischen Aldehyde mit Phenolen. B. d. d. ch, G., Bd. XVI, 2835.

P. REPOND. Ueber die antiseptische Wirkung des Salicylresorcinketons. In. Dis., Bern.

A. ZLOTNICKI. Ueber die Bildung von Wasserstoff bei der Fäulniss und die Activirung des Sauerstoffs. In. Dis., Bern.

1884

M. NENCKI. Ueber die Rhodaninsäure. B. d. d. ch. G., Bd. XVII, 2277.

M. NENCKI. Ueber das Eiweiss der Milzbrandbacillen. B. d. d. ch. G., Bd. XVII, 2605.

M. NENCKI. Poszukiwania nad barwnikiem krwi. Gaz. Lek.

M. NENCKI. O chemicznym skladzie laseczników karbunkulowych. Gaz. Lek. N° 34.

M. NENCKI. Die Alcoholfrage. Cor. Bl. Sch. Ae., Jahr. XIV.

J. BERLINERBLAU. Ueber die Einwirkung von Chlorcyan auf Ortho- und auf Para-Amidophenetol. J. f. pr. Ch., Bd. XXX, 97.

J. BERLINERBLAU. Ueber Muscarin. B. d. d. ch. G., Bd. XVII, 1139.

A. BOURQUIN. Untersuchungen über die Rhodaninsäure und ihre Spaltungsprodukte. In. Dis., Bern. — B. d. d. ch. G., Bd. XVII, 502.

N. SIMANOWSKY und C. SCHOUMOFF. Ueber den Einfluss des Alkohols und des Morphiums auf die physiologische Oxydation. Pfl. Ar., Bd. XXXIII, 251.

1885

M. NENCKI und B. LACHOWICZ. Ueber das Parahämoglobin. B. d. d. ch. G., Bd. XVIII, 2126.

M. NENCKI und N. SIEBER. Untersuchungen über den Blutfarbstoff (zweite Theil). B. d. d. ch. G., Bd. XVIII, 392.

J. BERDEZ. Recherches chimiques sur deux pigments pathologiques (Melanines). In. Dis., Bern. — Revue médic. de la Suisse Romande, N° 6.

B. LACHOWICZ. Ueber die Einwirkung der Säurechloride auf unorganische Verbindungen. B. d. d. ch. G., Bd. XVIII, 2990.

S. MALISCHEFF. Ueber den Ursprung der Glycerinphosphorsäure des Harnes. In. Dis. Bern.

1886

M. NENCKI. Ueber das Parahämoglobin. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XX, 332.

M. NENCKI. Ueber die Spaltung der Säureester der Fettreihe und der aromatischen Verbindungen im Organismus und durch das Pankreas. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XX, 367.

M. NENCKI. Bemerkung zu einer Bemerkung PASTEUR's Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XX, 385.

M. NENCKI. Die Anaërobiose und die Gährungen. Ar. f. ex P. u. Ph., Bd. XXI, 299.

M. NENCKI und I. BERDEZ. Ueber die Farbstoffe der melanotischen Sarkome. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XX, 346.

M. NENCKI und N. SIEBER. Venöse Hämoglobinkrystalle. B. d. d. ch. G., Bd. XIX, 328. Cor. I. b. No.

I. Berlinerblau. Ueber ein Homologes der Rhodaninsäure. B. d. d. ch. G., Bd. XIX, 124.

A. Dyrmont. Einige Beobachtungen über die Milzbrandbacillen. Ar. f. ex. P. und Ph., Bd. XXI, 309.

B. Lachowicz. Sur la composition de l'urine en cas de chylurie. Académie des Sciences de Cracovie, t. XIII.

N. Sieber. Ueber die Pigmente der Chorioidea und der Haare. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XX, 362.

C. Umbach. Ueber den Einfluss des Antipyrins auf die Stickstoff-ausscheidung. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXI, 161.

1887

M. Nencki. Ueber die Spaltung des Salols durch Alkalicarbonat und thierische Gewebe. Th. Mnt. November. — Gaz Lek. N° 38.

J. Berlinerblau und H. Polikier. Ueber die bei der Indolbildung aus Bichloräther und aromatischen Aminen entstehenden Zwischen-produkte. Sitz. W. W. Bd. XCV. März.

J. Berlinerblau. Indol aus Dichloräther und Anilin. Sitz. W. W. Bd. XCV, März.

M. Berlinerblau. Ueber das Vorkommen der Michsäure im Blute und ihre Entstehung im Organismus. Ar. f. ex. P. und Ph., Bd. XXIII, 333.

L. Brodsky. Ueber die Einwirkung der Aldehyde auf Rhodanammonium. Sitz. W. W. Bd. XCV, Januar.

M. Lebensbaum. Ueber die Menge des bei der Spaltung des Hämoglobins in Eiweiss und Hämatin aufgenommenen Sauerstoff. In. Dis. Bern. Sitz. W. W. XCV. März.

N. Sieber und A. Smirnoff. Ueber das Verhalten der drei isomeren Nitrobenzaldehyde im Thierkörper. Sitz. W. W. Bd. XCV, Februar.

1888

M. NENCKI und N. SIEBER. Ueber das Hämatoporphyrin. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXIV, 430. — M. f. Ch. Bd. IX, 115. — Sitz. W. W. Bd. XCVII, Februar.

M. NENCKI und N. SIEBER. Weitere Beiträge zur Kenntniss der thierischen Melanine. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXIV, 16.

J. KUNZ. Bacteriologisch-chemische Untersuchungen einiger Spaltpilzarten. Sitz. W. W., Bd. XCVII, April.

M. LESNIK. Ueber einige Ester der Salicylsäure und ihr Verhalten im Organismus. Ar. f. ex. P. u. Ph., XXIV, 167.

M. REICHER. Ueber das Harz des gazilischen Erdwachses. In. Dis. Bern.

1889

M. NENCKI. Die Prüfung der käuflichen Reagentien zur Elementaranalyse auf ihre Reinheit. M. f. Ch. Bd. X, 233. — Sitz. W. W. Bd. XCVIII, Mai.

M. NENCKI. Untersuchungen über die Zersetzung des Eiweisses durch anaërobe Spaltpilze. Sitz. W. W. Bd. XCVIII, Mai. — M. f. Ch., Bd. X, 506. — Gaz. Lek.

M. NENCKI. Les salicylates des crésols. Comptes rendus. t. 108, 254.

M. NENCKI und N. SIEBER. Ueber die Bildung der Paramilchsäure durch Gährung des Zuckers. M. f. Ch., Bd. X, 352. — Sitz. W. W. Bd. XCVIII, Mai.

M. NENCKI und N. SIEBER. Zur Kenntniss der bei der Eiweissgährung eintretenden Gase. M. f. Ch., Bd. X, 526. — Sitz. W. W. Bd. XCVIII, Mai.

M. NENCKI und A. ROTSCHY. Zur Kenntniss des Hämatoporphyrins und des Bilirubins. M. f. Ch., Bd. X, 568. — Sitz. W. W. Bd. XCVIII, Juni.

E. HEUSS. Ueber das Vorkommen von Milchsäure im menschlichen Harne. In. Dis. Bern.

E. LÜDY. Ueber einige aldehydische Condensationsproducte des Harnstoffes und den Nachweis der letzten. Sitz. W. W., Bd. XCVIII, Mai.

E. LÜDY. Ueber die Spaltung des Fettes in den Geweben und das Vorkommen der freien Fettsäuren in denselben. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXV, 347.

L. SELITRENNY. Ueber die Zersetzung des Leims durch anaërobe Spaltpilze. M. f. Ch., Bd. X, 908. — Sitz. W. W. Bd. XCVIII, December,

H. ZIMMERLI. Ueber die antiseptische Wirkung der isomeren salicylsauren Kresole, des salicylsulfonsauren Natrium und des α-oxynaphtolsulfonsauren Natrium, sowie das Verhalten der beiden letzteren Körper im Organismus. In. Dis. Bern.

1890

M. NENCKI. Ueber die Verbindungen der flüchtigen Fettsäuren mit Phenolen. M. f. Ch., Bd. X, 906.

M. NENCKI. Ein eidgenössisches Hygiene-Institut oder Subvention der kantonalen Anstalten. Bern. 2 Auflagen.

M. NENCKI und O. GRESSLY. Zur Frage über die Constitution des Carbonyl-o-amidophenols. M. f. Ch., Bd. XI, 253. — Sitz. W. W., Bd. XCIX, Juni.

M. NENCKI und H. SAHLI. Die Enzyme in der Therapie. Cor. Bl. Sch. Ae. Jahr. XX.

J. ABEL. Bemerkung über die thierische Melanine und das Hämosiderin. Vir. Ar. Bd. CXX, 204.

J. ABEL. Bestimmung des Moleculargewichtes der Cholalsäure, des Cholesterin und des Hydrobilirubin nach der RAOULT'schen Methode. Sitz. W. W., Bd. XCIX, März.

V. BOVET. De l'antisepsie des matériaux de construction. Annales de Micrographie, t. II, 97.

A. GOLDZWEIG. Ueber einige neue Oxyketone und Propionsäure und Phenolen. In. Dis., Bern.

C. HAAF. Ueber ein Verfahren zum Nachweis und zur Bestimmung flüchtiger Fettsäuren. In. Dis., Bern.

E. HEUSS. Ueber das Vorkommen von Milchsäure im menschlichen Harn. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXVI, 147.

M. HOROWITZ. Ueber eine neue Bildungsweise der Xylylsäuren und der Dimethylacetophenone. In. Dis., Bern.

A. MACFADYEN. Chemisch-bacteriologische Untersuchungen eines Entzündung und Käseblähung bewirkenden Bacillus. Landwirtschaftliches Jahrbuch der Schweiz. Bd. IV.

1891

M. NENCKI. Die isomeren Milchsäuren als Erkennungsmittel einzelner Spaltpilzarten. C. f. B. u. P. Bd. IX, 304.

M. NENCKI. Ueber Spaltungsprodukte der Eiweissstoffe. S. W. f. Ph., N° 7.

M. NENCKI. Ueber die labilen Eiweissstoffe. S. W. f. Ph., N° 29.

M. NENCKI. Ueber die Stoffwechselprodukte zweier veranlassender Mikroben : Bacillus Guillebeau und des Streptococcus mastitis sporadicae. Landwirtschaftliches Jahrbuch der Schweiz. Bd. V.

M. NENCKI. Ueber das Vorkommen von Methylmercaptan im menschlichen Harn nach Spargelgenuss. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXVIII, 206.

M. NENCKI, A. MACFADYEN und N. SIEBER. Untersuchungen über die chemische Vorgänge im menschlichen Dünndarm. Ar. f. ex. P. u. Ph. Bd. XXVIII, 311. — Journal of Anatomy and Physiology, vol. XXV, 590. — Gaz. Lek.

P. CRÉPIEUX. Recherches sur les oxycétones aromatiques. Bull. de la société chimique de Paris, 6e série, t. XVII, 151.

H. FREY und M. HOROWITZ. Ueber eine neue Bildungsweise aromatischer Carbonsäuren. J. f. pr. Ch., Bd. XLIII, 113.

S. GLINKA. Beiträge zur Kenntniss des giftigen Princips des Jeguiritysamen. In. Dis., Bern.

A. GOLDZWEIG und A. KAISER. Ueber einige Oxyketone aus Fettsäuren und Phenolen. J. f. pr. Ch., Bd. XLIII, 86.

C. HAAF. Zur Kenntniss der Guanamine. J. f. pr. Ch., Bd. XLIII, 75.

R. KERRY und S. FRÄNKEL. Ueber die Einwirkung der Bacillen des malignen Œdems auf Kohlehydrate und Milchsäure. Sitz. W. W., Bd. C. Juli.

A. MACFADYEN. Ueber die Bacterien im menschlichen Dünndarm. S. W. f. Ph., No 12.

I. SALBERG. Ueber die Zersetzung des Traubenzuckers durch die Erysipelkokken. In. Dis., Bern.

1892

M. NENCKI. Recherche chimique sur les microbes produisant l'inflammation des glandes mammaires des vaches et des chèvres laitières. Arch. sc. bl., t. I, fr. 25, rus. 24.

M. NENCKI. Ueber Mischkulturen. C. f. B. u. P., Bd. XI, 225.

M. NENCKI. Ueber die Nothwendigkeit einer Reform des pharmaceutischen Bildungswesens. Vortrag. Ph. Z. f. R., No 20. — Journal d'hygiène publique et de médecine légale pratique. Juillet.

M. NENCKI et H. BOUTMY. L'influence du grouppe carboxyle sur les effets toxiques des combinaisons aromatiques. Arch. sc. bl., t. I, fr. 61, rus. 60. — Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXX, 300.

M. NENCKI, M. HAHN, V. MASSEN et J. PAWLOW. La fistule d'Eck de la veine cave inférieure et de la veine porte et ses conséquences

pour l'organisme. Arch. sc. bl., t. 1, fr. 401, rus. 400. — Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXXII, 161.

A. BLACHSTEIN. Contribution à la biologie du bacille typhique. (Deux mémoires). Arch. sc. bl., t. I, fr. 199, 299, rus. 198, 298.

A. BLACHSTEIN et G. SCHOUBENKO. Quelques observations bactériologiques sur l'étiologie du choléra, faites pendant la dernière épidémie à Bakou. Wratch. N° 41.

A. BLACHSTEIN et G. SCHOUBENKO. Notes sur la dernière épidémie de choléra et les moyens de la combattre, à l'usine de la Société de Nobel, frères, à Bakou. Wratch. N° 50, 51.

O. BUJWID. La tuberculine, sa préparation, ses effets sur l'organisme des animaux atteints de la tuberculose. Arch. sc. bl., t. I. fr. 213, rus. 212.

S. DZIERZGOWSKI. Ueber die Stoffwechselprodukte den sporadischen Galt bewirkenden Streptococcus mastitis sporadicae. In. Dis., Bern.

S. DZIERZGOWSKI und L. REKOWSKI. Ein neuer Vacuum-Abdampf-Apparat. C. f. B. u. P., Bd. XI, 685.

S. DZIERZGOWSKI et L. REKOWSKI. Recherches sur la transformation des milieux nutritifs par les bacilles de la diphtérie et sur la composition chimique de ces microbes. Arch. sc. bl., t. I, fr. 167, rus. 166.

L. GRUNDZACH. Sur les résidus de la combustion normale. Gaz. Lek.

M. HAHN. Von der Choleraepidemie an der Wolga. Berl. klin. Woch. N° 38.

M. JAKOWSKI. Contribution à l'étude des processus chimiques dans les intestins de l'homme. Arch. sc. bl., t. I, fr. 539, rus. 538. Mémoires de la société medicale de Varsovie, t. LXXXVIII.

L. REKOWSKI. Sur les microorganismes dans les organes des morts cholériques. Arch. sc. bl., t. I, fr. 517, rus. 516.

S. SCHOUBENKO et N. SIEBER. Sur la formation de méthylmercaptan par fusion de l'albumine avec la potasse caustique. Arch. sc. bl., t. I, fr. 315, rus. 314.

N. SIEBER-SCHOUMOFF. Recherches sur les streptococcus pathogènes. Arch. sc. bl., t. I, fr. 265, rus. 264.

B. WERIGO. Ueber das Vorkommen des Pentamethylendiamins in Pankreasinfusen. Pfl. Ar., Bd. LI, 362.

I. ZUMFT. Sur le processus de putréfaction dans le gros intestin de l'homme et sur les microorganismes qui le provoquent. Arch. sc. bl., t. I, fr. 497, rus. 496.

1893

M. Nencki. Sur la composition chimique de l'hématine et de l'hémato-porphyrine. Arch. sc. bl., t. II, fr. 121, rus. 120.

M. Nencki. Sur l'application du goudron de pin comme moyen de désinfection. Wratch. N° 43.

M. Nencki. Synthèse d'oxykétones. Journal de la Société physico-chimique Russe. 11 février, page 110.

M. Nencki. Quelques mots sur la question de l'étiologie, de la prophylogie et du traitement du choléra. Août. Gaz. Lek.

M. Nencki et N. Sieber. Sur la composition chimique du goudron de pin et sur ses propriétés désinfectantes. Arch. sc. bl., t. II, fr. 359, rus. 358. — Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXXIII, 1. — Gaz. Lek., N° 46.

A. Blachstein et I. Zumft. Contributions à l'étiologie du choléra. Arch. sc. bl., t. II, fr. 95, rus 94.

S. Dzierzgowski. Sur la synthèse de quelques éthers et kétones de phénols et d'acides gras halogénés. Journal de la société physico-chimique Russe, 4 mars.

S. Dzierzgowski. Essai sur de nouveaux filtres domestiques de Berkenfeld. Wratch. N° 9.

S. Dzierzgowski. Ueber die Lanolinbestimmung nach dem Verfahren von H. Helbing und Dr. F. W. Passmore. Ph. Z. f. R., N° 20.

S. Dzierzgowski. Sur quelques dérivés importants de la chloracétopyrocatéchine et du chlorgallacétophénone. Journ. Soc. physico-chimique Russe. 8 avril.

R. Goediké. — Sur les combinaisons de l'acide picrique avec les phénols. Arch. sc. bl., t. II, fr. 423, rus. 422. — B. d. d. ch. G., Bd. XXVI, 3042.

M. Jakowski. Beiträge zur Lehre von den Bakterien des blauen Eiters (Bacillus pyocyaneus). Zeitschr. für Hygiene und Infectionskrankheiten.

F. Jasenski. Contributions à l'étude de l'action pharmacologique et thérapeutique des phénates de bismuth. Arch. sc. bl., t. II, fr. 247, rus. 246.

G. Karpow. L'action désinfectante des monochlorophénols et de leurs éthers salicyliques et leurs métamorphoses dans l'organisme. Arch. sc. bl., t. II, fr. 305, rus. 304. — Gaz. Lek. N° 34.

L. Rekowski. Sur l'action physiologique du méthylmercaptan. Arch. sc. bl., t. II, fr. 205, rus. 204.

S. RONTALER. Recherches bactério-chimiques comparées sur le bacille du choléra Massavsky, du choléra des poules et le bacille virgule de KOCH. Dissertation. St Pétersbourg.

C. SCHOUMOW-SIMANOWSKY. Sur le suc stomacal et la pepsine chez les chiens. Arch. sc. bl., t. II, fr. 463, rus. 462. — Ar. f. ex. P. und Ph., Bd. XXXIII, 336.

G. SCHOUBENKO. Contribution à la pharmacologie et la pharmacie de quelques substances de la série aromatique. Dissertation. St Pétersbourg.

M. SCHRÖDER. Sur les cultures mixtes du bacille diphtéritique et des streptococques. Dissertation. St Pétersbourg.

I. TSCHURILOW. Traitement de l'érysipèle par les chlorophénols et les bromophénols. Arch. sc. bl., t. II, fr. 329, rus. 328.

R. WREDEN. Contribution à l'étiologie de la cystite. Arch. sc. bl., t. II. fr. 731, rus. 730.

1894

M. NENCKI. Bemerkungen über die sogenannte Asche der Eiweisskörper. Ar. f. ex. P. und Ph., Bd. XXXIV. 334. — Gaz. Lek. No 45. — Arch. sc. bl., t. III, fr. 212, rus. 211.

M. NENCKI. Ueber Diphterie-Heilserum. Vortrag. Ph. Z. f. R., 3 December.

M. NENCKI. Berichtigung. Ber. klin. Woch. No 45.

M. NENCKI. Synthesen hydroxylirter aromatischer Basen. B. d. d. Ch. G. Bd. XXVII, 1969.

M. NENCKI. Ueber die Stellung der Seitenketten in den Ketonen aus Pyrogallol. B. d. d. Ch. G., Bd. XXVII, 2737.

M. NENCKI. Sur le sort des oxykétones aromatiques dans l'organisme animal. Arch. sc. bl., t. III, 120. — B. d. d. Ch. G., B. XXVII, 2732.

M. NENCKI. Note sur l'étiologie du cholera. Arch. sc. bl., t. III, fr. 257, rus. 255.

M. NENCKI et C. SCHOUMOW-SIMANOWSKY. Etudes sur le chlore et les halogènes dans l'organisme animal. Arch. sc. bl., t. III, fr. 191, rus. 189. — Ar. f. ex. Ph., Bd. XXXIV, 313.

W. ADOLPHI. Sur le goudron de tremble. Arch. sc. bl., t. III, 33. Archiv der Pharmacie (SCHMIDT u. BERKURTS). Bd. 232, Heft 4.

W. Adolphi. Die Eigenschaften des guten zur Desinfection Theeres. Ph. Z. f. R., No 49.

S. Dzierzgowski. Ueber die Condensationsprodukte von Salicyl-und para-Oxybenzaldehyd mit Chinaldin. B. d. d. ch. G., Bd. XXVII, 1979.

S. Dzierzgowski. Zur Kenntniss der aus Phenolen und halogen-substituirten Fettsäuren erhaltenen Ester und Ketone. B. d. d. ch. G., Bd. XXVII, 1987.

I. Filipowsky. Sur l'hémoglobine et ses dérivés comme milieu de culture pour les microbes pathogènes. Arch. sc. bl., t. III, 1.

G. Goriansky. Sur la désinfection des crachats phtisiques et des cultures tuberculeuses par les solutions alcalines de goudron et de vinaigre de bois. Arch. sc. bl., t. III, fr. 148, rus. 149.

A. Koroltschouk. Sur la réaction de l'organisme animal vis à vis de quelques oxykétones aromatiques. Dissertation. St Pétersbourg.

N. Sieber-Schoumow. Contribution à l'étude des poissons venimeux. Sur le bacillus piscicidus agilis, microbe pathogène pour les poissons. Arch. sc. bl., t. III, fr. 226, rus. 224.

G. Smirnoff. Sur le traitement de la diphtérie par des antitoxines préparées sans intervention de l'organisme animal. Wratch. No 27.

B. Werigo. Développement du charbon chez le lapin. Annales de l'Institut Pasteur, t. VIII, 1.

J. Vladimirow. Contributions à l'étude du rôle du lait dans l'étiologie de la diphtérie. Arch. sc. bl., t. III, 85.

N. Wiphansky. Contribution à la pharmacologie de l'ortho- et du parachlor-phénolate de Bismuth, du chlorphénolcarbonate et du pyrogallate de Bismuth. Dissertation. St Pétersbourg.

E. Erlenwein. Recherche comparative sur l'action désinfectante et anti-septique des phénols libres et sodiques, ainsi que de leurs homologues. Dissertation. St Pétersbourg.

1895

M. Nencki. Zur Kenntniss der pankreatischen Verdauungsprodukte des

M. NENCKI, J. PAWLOW et ZALESKI. Sur la richesse du sang et des organes en ammoniaque et sur la formation de l'urée chez les mammifères. Arch. sc. bl., t. IV. fr. 197, rus. 191. — Ar. f. ex. P. und Ph., Bd. XXXVII, 26.

M. NENCKI et J. ZALESKI. Sur le dosage de l'ammoniaque dans les liquides et les organes animaux. Arch. sc. bl., t. IV, fr. 253, rus, 241. — Ar. f. ex. P. und Ph., Bd. XXXVI, 385.

M. NENCKI und A. KOWARSKI. Ueber das Vorkommen von Harnstoff im Muskel der Säugethiere. Ar. f. ex. P. und Ph., Bd. XXXVI, 395.

J. ARONSOHN. Synthèse de bases dérivées de la Quinaldine. Dissertation. S[t] Pétersbourg.

S. DZIERZGOWSKI. Sur la filtration des substances albuminoïdes à propriétés actives. Arch. sc. bl., t. IV, fr. 225, rus. 215.

S. DZIERZGOWSKI. Sur les causes du trouble du sérum antidiphtérique Wratch. N° 51.

S. DZIERZGOWSKI. Au sujet de la préparation du sérum antidiphtérique. Wratch. N° 22.

G. GORIANSKI. Sur les propriétés du sérum antidiphtérique de BEHRING. Wratch. N° 7.

A. KOWARSKY. Sur l'urée dans les muscles des mammifères et des poissons. Dissertation. S[t] Pétersbourg.

N. MASCHEVSKY. Recherches sur la virulence du vibrion cholérique dans les cultures mixtes. Arch. sc. bl., t. IV, fr. 145, rus. 143.

A. SPLENGER. Le parachlorophenol, comme curatif local dans les affections tuberculeuses du larynx et comme désinfectant des cultures pures de bacilles tuberculeux et des crachats phtisiques. Arch. sc. bl., t. IV, 1.

G. SMIRNOW. Ueber die Behandlung der Diphterie mit künstlich dargestellten Antitoxinen. Ber. klin. Woch. N° 30, 31.

J. WIRJIKOSWSKI. Sur la répartition du chlore dans le sang et dans les organes pendant l'état pathologique de l'organisme animal. Dissertation, S[t] Pétersbourg.

A. SAÏONTCHKOWSKI. Sur l'influence du courant constant sur les toxines du tétanos. Dissertation, S[t] Pétersbourg.

O. ZOUK. Sur le sort et la répartition topographique de quelques substances aromatiques dans l'organisme animal. Dissertation. S[t] Pétersbourg.

1896

M. NENCKI. Digestion sans bactéries. Lecture à la société des médecins russes, le 11 janvier 1896.

M. NENCKI. Sur la Pentosurie. Lecture à la société des médecins russes, le 11 janvier 1896.

M. NENCKI. Ueber die biologischen Beziehungen des Blatt- und des Blutfarbstoffes. B. d. d. ch. G., Bd. XXIX, 2877.

M. NENCKI und J. PAWLOW. Zur Frage über den Ort der Harnstoff bildung bei den Säugethieren. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXXVIII, 215.

M. NENCKI et M[me] N. SIEBER-SCHOUMOFF. Contribution à l'étiologie de la peste des bêtes à cornes. Archives des sciences vétérinaires, juillet.

M. BIALOBRZESKI. Ueber die chemische Zusammensetzung des nach verschiedenen Methoden dargestellten Hämins und Hämatins. B. d. d. ch. G., Bd. XXIX, 2842.

S. DZIERZGOWSKI. Ueber den Gehalt an Antitoxin in den Körperflüssigkeiten und den einzelnen Organen der gegen Diphterie immunisirten Pferde. Ar. f. ex. P. u. Ph., Bd. XXXVIII, 186.

S. DZIERZGOWSKI. Contribution à la question de la préparation des sérums médicinaux. Arch. sc. bl., t. IV, fr. 454, rus. 449.

N. SIEBER-CHOUMOWA. Les sérums thérapeutiques anticocciques. Arch. sc. bl. t. IV, fr. fr. 415, rus. 411. — Lecture à la société russe de médecine, le 22 février.

W. SCHULZ. Goudron de genévrier au point de vue chimique et bactériologique. Arch. sc bl., t. V, fr. 345, rus. 337.

В. Шульцъ. Къ синтезу основныхъ производныхъ хлоргаллацетофенона. Ж. Р. Ф. Х. О. за 1896 г.

1897

M. NENCKI. Ueber organische Synthesen durch Abspaltung von Halogenwasserstoff mittels Eisenchlorid. B. d. d. ch. G., XXX, 1766.

М. Ненцкій. О чумѣ рог. скота. Архивъ ветер. наукъ за Іюль. Сообщ. въ Общест. Русск. врачей въ маѣ мѣсяцѣ.

M. NENCKI, N. SIEBER und W. WYZNIKIEWICZ. Ueber die Rinderpest. Berl. klin. Woch., 1897, N° 24.

S. SALASKINE. Sur la question de l'oxydation de l'urobiline en uroroséine. Arch. sc. bl., t. V, fr. 375, rus. 367.

С. Салазкинъ. Старое и новое въ области пищеваренія. Критическій очеркъ. Русскій Архивъ. Подвысоцкаго. 1897. XI.

А. Гинзбергъ. О флороділацетофенонѣ и нѣкоторыхъ производныхъ и нѣсколько словъ о трифенилкарбинолѣ. Въ протоколѣ засѣданій Русск. Химич. Общества.

К. Држеневичъ. Къ вопросу о вліяніи каменнаго угля на составъ воздуха въ замкнутыхъ помѣщеніяхъ. Дисс. С.-Петербургъ.

M. BIATOHNCSKI. Ueber das tertiäre p-Butyltoluol und seine Nitroproducte. B. d. d. ch. G., XXX, 1733.

J. ZALESKI. Ueber das Nichtvorkommen des Argon im Blutfarbstoffe. B. d. d. ch. G., XXX. Arch. sc. bl., t. VI, fr. Gazeta Lekarska.

Э. Штеберъ. Конденсація бензола, феноловъ и салициловаго альдегида съ хлорангидридами органическихъ кислотъ при помощи полутохлористаго желѣза. Дисс. С.-Петербургъ.

С. Салазкинъ. Къ вопросу о роли печени въ образованіи мочевины у млекопитающихъ животныхъ. Дисс. С.-Петербургъ.

П. Никоноровъ. О приготовленіи крѣпкой противодифтерійной сыворотки. Дисс. С.-Петербургъ.

P. NIKANOROW. Ueber die Gewinnung von Diphterieheilserum von hohem Antitoxingehalt. Berl. klin. Woch., N° 33.

Д. Лундбергъ. О содержаніи амміака въ крови и органахъ при различной пищѣ и наложеніи Экковскаго свища. Дисс. С.-Петербургъ.

S. DZIERZGOWSKI. Zur Frage über das Verhalten des Diphterieheilserums bei der Filtration durch das Chamberland'sche Filter. Centr. f. Bakt. Parasit. u. Infek., Bd. XXI, 333.

S. DZIERZGOWSKI. Sur la détermination de la force du sérum antidiphtéritique. Arch. sc. bl., t. VI, fr. 1, rus. 1. Wratch N° 52.

S. DZIERZGOWSKI et C. ONUFROWICZ. Recherches expérimentales sur la question de savoir comment certains organes se comportent à l'égard des toxines diphtéritiques. Arch. sc. bl., t. VI, fr. 41, rus. 40.

S. DZIERZGOWSKI. Sur la question des rapports entre le sérum antidiphtéritique et la toxine diphtéritique. Arch. sc. bl., t. VI, fr. 349, rus. 363. Arch. int. de Pharm. et Thér. V, 1. — Gazeta Lekarska, 1898.

P. Nikonorow. Ueber die Gewinnung von Diphterieheilserum von hohem Antitoxingehalt. Berl. klin. Woch., N° 33.

M. Jazewitch. Sur le sucre des éléments muqueux de l'organisme animal. Arch. sc. bl., t. V, fr. 379, rus. 371.

1898

М. Ненцкій. Объ иммунизаціи противъ чумы рог. скота. Сообщ. въ Обществ. русск. врачей.

M. Nencki, N. Sieber et W. Wyznikiewicz. Recherches sur la peste bovine. Arch. sc. bl., t. VI, fr. 374, rus. 389, et t. VIII, fr. 303, rus. 309. Centr. f. Bacter. Parasit, XXIII, 529.

M. Nencki, N. Sieber und C. Schoumow-Somanowski. Die Entgiftung der Toxine durch die Verdauungssafte. Centr. f. Barakter. u. Parasit. Bd. XXIII, N° 19 u. 20.

N. Sieber. Entgegnung. — Zeitschr. für Hygiene und Infectionskrankh., Bd. XXVIII, 159.

Н. Залескій. Вліяніе нѣкоторыхъ препаратовъ искусственнаго сахара на процессы пищеваренія. Фармацевтич. журналъ № 25.

K. Beitter. Ueber das Chloroproteinochrom. B. d. d. ch. G. Bd. XXXI, 1694.

К. Бейтлеръ. Къ вопросу о трипгическомъ перевариваніи бѣлковыхъ веществъ, о протеинохромогенѣ и нѣкоторыхъ его производныхъ. Дисс. С.-Петербургъ.

Ю. Каружасъ. Физіологическое дѣйствіе перекиси кальція и перекисей органическихъ кислотъ на процессъ гніенія въ кишкахъ. Дисс. С.-Петербургъ.

Н. Чепурковскій. Къ вопросу о токсическомъ дѣйствіи неорганизованныхъ ферментовъ. Дисс. С.-Петербургъ.

S. Salaskin. Ueber die Bildung von Harnstoff in der Leber der Säugethiere aus Amidosäuren der Fettreihe. Zeit. f. ph. Ch., Bd. XXV, 128. — Arch. sc. bl., t. VI, fr. 483, rus. 599.

S. Salaskin. Ueber das Ammoniak in physiologischer und pathologischer Hinsicht und die Rolle der Leber in Stoffwechsel stickstoffhaltigen Substanzen. Zeit. f. ph. Ch., Bd. XXV, 449.

1899

M. NENCKI. Ueber organische Synthesen mittels Eisenchlorid. B. d. d. ch. G., Bd. XXXII, 2414.

M. NENCKI, N. SIEBER und W. WYZNIKIEWICZ. Die Immunisation gegen die Rinderpest nach den im Institut für experimentelle Medicin in St. Petersburg und auf der Station « Iknewi » im Gouvernement Tiflis gesammelten Erfahrungen. Archives internationales de Pharmac. et de thér., vol. V, fasc. 5 et 6. 475.

Отчетъ комиссіи въ составѣ председателя пр. В. Е. Воронцова и членовъ — пр. М. В. Неницкаго, Н. О. Зиберъ-Шумовой, В. Н. Выжникевича и проч. — Иммунизація животныхъ противъ чумы рогатаго скота и лѣченіе этой болѣзни. Арх. Ветер. Наукъ. Январь, Мартъ, Апрѣль.

M. NENCKI und J. ZALESKI. Ueber das Verhalten des Benzoyl und des Calciumsuperoxyds im Verdaungskanal des Menschen und des Hundes. Zeit. f. ph. Ch., Bd. XXVII, 487. Gazeta Lekarska.

S. SALASKIN und S. ZALESKI. Ueber die Harnstoffbestimmung im Harne. Zeit. f. ph. Ch., Bd. XXVIII, 73.

J. OKERBLOM. Die Xanthinkörper der Nebennieren. Zeit. f. physiol. Ch., Bd. XXVIII, 60.

A. GOUVEWITCH. Ueber die Einwirkung des tertiären Butylchlorids auf die zweiwertigen Phenole bei Gegenwart von Eisenchlorid. B. d. d. ch. G., Bd. XXXII, 2424.

А. Гуревичъ. О конденсаціи феноловъ съ третичнымъ хлористымъ бутиломъ въ присутствіи сублимированнаго хлорнаго желѣза и хлористаго аммонія. Дисс. Москва.

N. MEISEL. Synthesen einiger organischen Verbindungen mittels Eisenchlorid. B. d. d. ch. G., Bd. XXXII, 2419.

Н. Мейсель. Къ вопросу ороли сублимированнаго желѣза въ реакціяхъ уплотненія и о нѣкоторыхъ продуктахъ конденсаціи производныхъ ароматическаго ряда. Дисс. С.-Петербургъ.

L. RÍZYCKI. Ueber das tertiäre Dibutylpyrogallol. B. d. d. ch. G., Bd. XXXII, 2428.

Л. Ружицкій. О Химическомъ составѣ гемина и его эфирахъ. Дисс. С.-Петербургъ.

S. SALASKIN. Erwiderung auf « eine Erwiderung » des Dr B. SCHÖNDORFF. Arch. f. die ges. Physiologie, Bd. 76, 494.

téritique et du sort de celui-ci dans le canal gastro-intestinal. Arch. sc. bl., t. VII, fr. 337, rus. 344.

С. Дзержговскій. Къ вопросу объ обеззараживаніи жилыхъ помѣщеній. Врачъ № 2.

S. Dzierzgowski. Zur Frage über das krystallinische Fibrin. Zeit. f. ph. Ch., Bd. XXVIII, 65.

С. Дзержговскій. О необходимости введенія въ Россіи общаго и для всѣхъ станцій обязательнаго способа опредѣленія силы противодифтерійной сыворотки. Врачъ № 32.

С. Дзержговскій. О мѣрахъ дезинфекціи, примѣнявшихся въ селѣ Колобовкѣ во время послѣдней эпидеміи. Докладъ въ Обществѣ Охр. Народн. здравія 25 октября.

1900

M. Nencki und J. Zaleski. Untersuchungen über den Blutfarbstoff : I. Ueber die Aether des Hämins. II. Zur Kenntniss des Hämatoporphyrins, Zeit. f. ph. Ch., Bd. XXX, 384.

M. Nencki. O zadanisch biologicruij chemii. Odcryt wygdossony na sjerdrie tchany i pnyroduskòw so Krakowie.

S. Salaskin und J. Zaleski. Ueber den Einfluss der Leberextirpation auf den Stoffwechsel bei Hunden. Zeit. f. ph, Ch., Bd. XXIX, 517.

N. Sieber. Ueber die Umikoff'sche Reaktion in der Frauenmilch. Zeit. f. ph. Ch., Bd. XXX. — Arch. sc. bl., t. VIII, fr. 360, rus. 356.

И. Окербломъ. Къ вопросу о ксантиновыхъ тѣлахъ надпочечной железы и о находящемся въ ней, повышающемъ давленіе крови, веществѣ. Дисс. С.-Петербургъ.

А. Минхъ. О судьбѣ нѣкоторыхъ гексозъ въ организмѣ животныхъ и объ отношеніи ихъ по образованію гликогена. Дисс. С.-Петербургъ.

О. Принцъ. О дѣйствіи гидразина на ароматическіе оксикетоны. Дисс. С.-Петербургъ.

J. Zaleski. O heminie i jej eterach. Gazeta Lekarska, N° 38.

A. Münch. Ueber das Verhalten einiger künstlicher Hexosen im Thierkörper. Zeit. f. ph. Ch., XXIX, 493.

1901

M. Nencki und J. Zaleski. Ueber die Bestimmung des Ammoniaks in thierischen Flüssigkeiten und Geweben. Zeit. f. physiol. Ch., Bd. XXXIII, 193.

M. Nencki u. L. Marchlewski. Zur Chemie des Chlorophylls. Abbau des

Phyllocyanins zum Hämopyrrol. B. d. d. ch. G., XXXIV, 1687.

M. NENCKI und J. ZALESKI. Ueber die Reductionsproducte des Hämins durch Jodwasserstoff und Phosphoniumjodid und über die Constitution des Hämins uud seiner Derivate. B. d. d. ch. G., XXXIV, 997.

M. NENCKI und N. SIEBER. Beiträge zur Kenntniss des Magensaftes und der chemischen Zuzammensetzung der Enzyme. Zeit. f. ph. Ch., Bd. XXXII, 291.

Г. Брунъ. Матеріалы къ изученію оксикетоновъ ароматическаго ряда, хлорированныхъ въ боковой цѣпи. Дисс. С.-Петербургъ.

S. HORNSTEIN. Ueber das Calciumsuperoxyd (Gorit) und seine therapeutische Anwendung. Arch. internationales de Pharmacodynamie et de thérapie, vol. VIII, 429.

N. SIEBER. Ueber die Entgiftung der Toxine die Superoxyde sowie thierische und pflanzliche Oxydasen. Zeit. f. ph. Ch., XXXII, 573.

K. KOWALEWSKI und S. SALASKIN. Ueber die Bildung von Harnsäure in der Leber der Vögel. Zeit. f. ph. Ch., XXXIII, 210.

S. DZIERZGOWSKI und S. SALASKIN. Ueber die Ammoniakabspaltung bei der Einwirkung von Trypsin und Pepsin auf Eiweisskörper. Centralbl. f. Physiol., Heft 9.

S. SALASKIN. Ueber die Bildung des Leucinimids bei der peptischen und tryptischen Verdauung des Oxyhämoglobins resp. des Globins. Zeit. f. physiol. Ch., XXXII, 592.

D. LAWROW. Zur Kenntniss des Chemismus der peptischen und tryptischen Verdauung der Eiweisskörper. Zeit. f. physiolog. Ch., XXXIII, 312.

D. LAWROW. Ueber die Spaltungsproducte des Pferdehämoglobins. Festschrift zur Feier des 60-Geburtstage von M. JAFFE.

S. DZIERZGOWSKY. De la transmission de l'immunité artificielle vis-à-vis de la diphtérie des parents aux enfants. Arch. sc. bl., t. VIII, fr. 211 et 429, rus. 211 et 421.

S. DZIERZGOWSKI et N. SIEBER. Contribution à l'étude de l'action des ferments digestifs sur l'abrine, et de son sort dans le canal gastro-

Versuch einer physikalischen Biologie mit besondrer Berücksichtigung der Giftwirkung und des Giftschutzes

VON

Dr MED. WALTHER FÜNFSTÜCK,

4. Arzt der Provinzial-Irrenanstalt zu Freiburg in Schlesien.

Man kann sich das, was wir als lebende Zelle bezeichnen, in einem bestimmten Augenblicke vorstellen als eine Vereinigung sehr vieler bestehenden, eventuell z. T. noch unbekannten Energiearten, in bestimmten Mengen und bestimmter Anordnung; man muss, wenn man auf diese Weise die Lebenserscheinungen, d. h. das kinetische Leben erklären will, weiter annehmen, dass diese Energieformel in diesem Augenblicke sich im energetischen Gleichgewichte befindet; da nun alles thätige Leben uns in einer einseitig progressiven Abwickelung erscheint, so ist dieses Gleichgewicht nicht durchweg für ein stabiles, sondern mindestens z. T. für ein labiles, resp. indifferentes, oder besser für ein fliessendes zu halten, d. h. für ein Gleichgewicht, welches nicht nur aus Grössen potentieller Energie sich zusammensetzt, sondern auch aus solchen kinetischer. Man wird aber auch für letztere Grössen den Begriff des Gleichgewichtes beibehalten können, sobald sie durch gesetzmässige Bewegungen gebildet werden, ebenso wie man eine in ihrer Ebene sich fortbewegende Scheibe (Kreisfläche) als in einem kinetischen Gleichgewichte befindlich auffassen kann. Man wird von Störungen kinetischer Gleichgewichte sprechen können, sobald eine gesetzmässige gleichförmige Kinese verändert wird.

Der Energiebestand der lebenden Zelle wird um soviel kleiner werden, als kinetische Energie ausgegeben wird, ohne in verwertbarer Form wiedergewonnen zu werden. Die lebende Zelle stellt in jeder Zeiteinheit eine besondre Form, eine neue Phase dar, und zur Herbeiführung neuer Phasen muss Energie aufgewendet werden. Diese aufgewendete Energie kann nach dem Satze : « Ein Perpetuum mobile 2. Art ist unmöglich (W. OSTWALD) » nicht vollständig für denselben Zweck, d. h. für die

Bildung neuer Phasen, zurück verwandelt werden, oder, was dasselbe ist, die lebende Zellformel kann ohne eine Energieausfuhr nicht bestehen, d. h. ohne eine solche eine einseitig progressive Kinese nicht aufrecht erhalten. Wenn keine für Bildung neuer Phasen geeignete Energieeinfuhr stattfindet, so erfolgt allmählich der Zerfall der Energieformel, der Tod. Diese Erfahrungsthatsache konnte man auf Grund des Gesetzes von der Erhaltung der Energie durch folgenden Wahrscheinlichkeitsschluss ergänzen: Die gesammte Energieausfuhr der Zelle steht zur Einfuhr in einem unabänderlichen Verhältnis, sodass in einem bestimmten Zeitraum bei gleichbleibendem Energiebestand der Zelle die Ausfuhr gleichwertig der Einfuhr ist, und alle Differenzen zwischen beiden Werten gleichwertigen Aenderungen des Energiebestandes der Zelle entsprechen. Selbst wenn aber die Ausfuhr der Einfuhr gleichwertig sein kann, so ist sie nie gleichartig, weil alles Leben sich als eine einseitige Arbeitsthätigkeit darstellt, also auf einer einseitigen specifischen Energieumsetzung beruht.

Alle Energiearten, die zu dieser Energieformel in Beziehung treten können, bezeichnet man zweckmässig als synergiefähige, seien sie nun als « Nahrungsmittel » für einen Energieersatz resp. normalen Energieumsatz geeignet oder nicht. Das Wort « reizfähig » erscheint ungeeignet, weil es die Vorstellung von der Hervorzauberung von Energie erwecken könnte. Unsere Energieformel wird sich nun analog den chemisch-physikalischen Kräften mit allen herantretenden synergiefähigen Energiearten ins energetische Gleichgewicht setzen, bald zu ihrem Nutzen, bald zu ihrem Schaden und gerade deshalb ist bei allen Lebewesen der complicierteste Schutzapparat vorhanden, um ein möglichst ungestörtes Leben zu ermöglichen, d. h. es sind Einrichtungen getroffen, welche das principielle Streben nach synergetischem Gleichgewicht nicht zum Verderben werden lassen. Diejenigen Energiearten, die zu einer Einfuhr in unsre Formel geeignet sind, nennen wir Nahrungsmittel und verstehen darunter nur eine Reihe von Chemikalien; doch bedeutet die von aussen aufgenommene Wärme, der Widerstand des Bodens, der uns trägt, u. s. w. auch eine Energieeinfuhr. Was unsre Formel zerstört, nennen wir traumatische oder toxische Schädlichkeit. Doch giebt es keine Energieart, welche in jedem Mengen-

beteiligen können, in diesem Falle Nahrungsmittel sind. Wir wissen ferner, dass selbst Eiweiss in grössten Mengen schädlich wirkt, ferner, dass jede Steigerung der Nahrungszufuhr im allgemeinen und einzelnen mit einem augenblicklichen vermehrten Zerfall verbunden ist, während der Gewichts- und Kräftezuwachs im besten Falle erst allmählich eintritt, und dass, bei plötzlichem Sinken der Zufuhr der Zerfall oder Verbrauch erst allmählich kleiner wird. Wir sehen daraus, dass bei jedem Nahrungsmittel das Mengenoptimum näher dem Maximum liegt, dass es also kein absolutes Nahrungsmittel giebt; ferner dass bei jeder Aenderung der Zufuhr eine gewisse Menge Energie scheinbar nutzlos als Luxusconsumption verbraucht wird, in Wirklichkeit aber, nach unsrer obigen Definition notwendig ist, um die entsprechende Aenderung unsrer Energieformel herbeizuführen, d. h. um neue Gleichgewichtsbeziehungen der Zelle resp. des Körpers zur Zufuhr und der Zellenergieen untereinander zu veranlassen; dass also jede Zu- und Abnahme des Energiebestandes eines lebenden Körpers nicht nur auf additiven, sondern wesentlich auch auf constitutiven Vorgängen beruht.

Wir sehen somit, dass die Gewöhnung an jeden neuen Gleichgewichtszustand unsrer Energieformel durch quantitative oder qualitative Aenderung des Kostmasses mehr Kraft kostet, als das Festhalten an einer Nahrungsgewohneit. Wir werden nun von einem idealen Nahrungsmittel und einem idealen Kostmass auch verlangen können, dass es jene Aufgabe der Dispositionsänderung unsrer Formel auf die leichteste und eleganteste Weise löst. Wir werden aus diesem Grunde den Wert der Nahrungsmittel zerlegen müssen in einen nutritiven und einen alterierenden Teil. (Weitere Zerlegung siehe unten). Der erstere Wert tritt in den Curven des Körpergewichtes und der normalen Lebensthätigkeiten hervor, der zweite wird im wesentlichen angezeigt durch die Curven der thermischen und chemischen Energieausfuhr.

Man kann also annähernde Werte finden durch successive Differentialuntersuchungen dieser Curven, indem man z. B. auf ein dauernd gleiches Kostmass verschiedene Fett-, Eiweiss-, Zucker-, u. s. w. arten in bald rasch, bald langsam wechselnden Mengen superponiert, entweder nacheinander an demselben Tier oder an einer Reihe gleicher Tiere und die Curven in geeigneter Weise in ihren Teilen und untereinander vergleicht (siehe unten).

Ebenso kann man durch quantitative Aenderungen der verschiedenen Kostverhältniszahlen das bei Schwankungen leistungsfähigste Kostverhältnis finden. Diese Betrachtung im Verein mit den bisher bekannten

Versuchsergebnissen über Ernährung können uns also schon lehren, dass Energie erforderlich ist, wenn auf dem Wege der Gewöhnung eine neue Gleichgewichtsstellung, d. h. eine Gewohnheit, eine erworbene Eigenschaft entstehen soll. Wie jedes einseitige Arbeitsziel, so wird auch das notwendige Streben der Zelle, sich mit allen synergiefähigen Kräften ins Gleichgewicht zu setzen, mit grossen Energieausgaben verbunden sein. Es wird z. B. bei Synergismus mit einem Chemikalium nicht nur chemische Energie engagiert oder ausgegeben werden, sondern unter Umständen durch völlige Dispositionsänderung und teilweise Spaltung unsrer Formel auch mechanische, thermische, galvanische Energie. Es wird, je stärker und specifischer der meist als Reiz bezeichnete, synergetische Antrieb ist, sowohl das Arbeitsconto, als auch vor allem das relative Verlustconto um so grösser werden. Wir werden aber weiter erwarten, dass diese Verluste der einzelnen Zelle auch da, wo sie unvermeidlich sind, im vielzelligen Körper zum Teil wenigstens eine Energiequelle für andre Zellen sind und dass so ein wesentliches Moment für die höhere Entwicklung der Vielzelligen gegeben ist. Wir sehen in der That, dass der thätige Muskel, d. h. der mit irgend einer specifischen Energieform sich ins Gleichgewicht setzende Muskel, anders als die thätige Dampfmaschine, gerade bei maximaler mechanischer Arbeitsleistung auch am meisten Wärme und chemische Energie verliert, dass die thätige Drüsenzelle mehr Wärme verliert, als die ruhende, dass aber z. B. die einzelnen Wärmeverluste der Gesammtheit zugute kommen; dass also allgemein das Verlustconto oder besser das unzweckmässige Arbeitsconto des ganzen Körpers kleiner ist als das der einzelnen Zellen zusammen.

Der Unterschied zwischen dem zweckmässigen Arbeitsconto und dem unzweckmässigen ist ein wesentlich andrer, als der obige zwischen nutritivem und alterierendem Conto. Wenn wir die biologische Maschine mit einer leblosen chemisch-physikalischen in Rücksicht auf obige Begriffe vergleichen, werden wir in der Anpassungsfähigkeit der ersteren den wesentlichen Unterschied sehen müssen, d. h. in der Fähigkeit zu constitutionellen, zweckmässigen Aenderungen nach der jeweiligen Energiezufuhr. Jene quantitative und qualitative Anpassungsfähigkeit liegt zwar auch innerhalb gewisser Grenzen, wie auch neuere Stoffwechseluntersuchungen gezeigt haben, sie bedingt aber principiell einen idealen und auch besonders einen practischen Unterschied, dieses insofern, als dadurch das bei den leblosen Maschinen immer sehr grosse Verlustconto bei der biologischen auf ein Minimum reduciert werden kann. Diese letztere verwächst mit ihrer Zufuhr wie ein Arbeiter mit seiner Arbeit und

jene im Individualleben beschränkte specifische Anpassung würde gemäss der DARWIN'schen Lehre in der Phylogenie eine unendliche gewesen sein und vielleicht noch sein. Später aber werden wir bei Betrachtung der einzelnen biologischen Partialmechanismen dieser specifischen Anpassung an die Energiezufuhr im einzelnen wieder begegnen. Diese Anpassung ist eine zweckmässige, mit einem notwendigen Arbeitsgewinn verbundene. Unten werden wir, um dieselbe nicht als ein unaufgeklärtes Rätsel bestehen zu lassen, versuchen müssen, den zweckmässigen Erfolg derselben als etwas ebenso notwendiges, aus Zufuhr und Zellconstitution folgendes darzustellen, wie z. B. die Resultierende aus den Componenten durch das Parallelogramm der Kräfte.

Wenn wir ferner die der mechanischen oder thermischen analoge toxische Läsion abtrennen von der eigentlichen constitutionellen Vergiftung, werden wir sagen können, dass die Möglichkeit einer solchen ein wesentliches Characteristicum der lebenden Maschine ausmacht und einen principiellen Nachteil darstellt, der notwendig in Kauf genommen werden musste und nur durch eigenartige chemisch-physikalische und biologische Einrichtungen besonders bei den Vielzelligen auf ein unvermeidliches Minimum beschränkt werden konnte. Gifte würden danach also alle synergiefähigen Stoffe genannt werden müssen, die die Construction der Maschine verschlechtern, gleich viel, ob sie ausserdem Arbeit leisten oder nicht. Man könnte danach alle synergiefähigen Stoffe einteilen in absolute Gifte, in relative, die nur in bestimmten Mengen schädlich sind, in relative Nahrungsmittel und in Heilmittel, die die Construction erhalten resp. verbessern und alle 4 Gruppen hätte man zu teilen in solche, die ausserdem maschinelle Arbeit leisten und in solche, die das nicht thun. Es könnte also z. B. ein relatives Gift unterhalb der Giftigkeitsschwelle entweder nur normale Reconstructionsarbeit oder nur maschinelle Arbeit, oder beides, oder keines von beiden leisten (s. u.). Ein zweiter Nachteil der biologischen Maschine, darin liegend, dass sie, einmal in progressiver Bewegung, von eventuellen Curiosa abgesehen, nie ganz stillstehen kann wie die chem.-physikalische, wodurch gerade jener die Eigenschaft des Endlichen nicht als etwas zufälliges und zweckmässiges (WEISSMANN), sondern als etwas Notwendiges zukommt, ist seinerseits in idealer Weise ausgeglichen durch die Fortpflanzungsfähigkeit.

Bei Hunger kann die biologische Maschine deshalb nicht stillstehen, weil sie auch mit dem Nullwert der Zufuhr in ein constitutionelles Gleichgewicht zu kommen sucht, dabei aber ihr lebensfähiges Bauprincip nicht erhalten kann.

Um das Verhältnis der Begriffe « Alterationsconto » und « nutritives Conto » zu den Begriffen « zweckmässiges und unzweckmässiges Arbeitsconto » kennen zu lernen, werden wir untersuchen, aus welchen einzelnen Factoren sich diese 4 Grössen zusammensetzen. Im einfachsten Falle haben wir zu unterscheiden eine Zeit vor der Gewöhnung an ein Chemikalium, eine Zeit der Gewöhnung, eine Zeit der fertigen Gewohnheit, der Entwöhnung und endlich eine Zeit des Entwöhntseins.

In allen diesen Zeiten werden die Curven des Energiebestandes und Energiewechsels ganz characteristisch sein müssen. Das Alterationsconto nun beginnt zugleich mit der betreffenden Gewöhnung, wird aber mit Vollendung derselben bei Giften nicht immer aufhören. Danach hätten wir ein vorübergehendes Alterationsconto zu unterscheiden von einem eventuellen dauernden. Das erstere hätte man wiederum zu trennen in ein zweckmässiges, das die eigentliche Gewöhnungsarbeit leistet, und ein eventuelles unzweckmässiges, das keine zweckmässige Arbeit leistet. Das nutritive Conto würde zerfallen in das eigentlich biologische Constructions- und Reconstructionsconto und in das jeder leblosen Maschine analoge maschinelle oder functionelle Arbeitsconto. Das specielle Constructionsconto der betreffenden neuen Nahrungsmittel-oder Giftgewöhnung würde sich mit dem vorübergehenden zweckmässigen Alterationsconto völlig decken, sodass mithin Alterationsconto und nutritives Conto nur in den Zeiten gleichbleibender Gewohnheit etwas völlig Verschiedenes sein würden, während sie in den Zeiten der Gewöhnung einen gemeinsamen Bestandteil (gemeinsames Teilconto) enthalten würden.

Das zweckmässige Arbeitsconto würde zusammenfallen mit dem nutritiven Conto und das unzweckmässige Arbeitsconto oder relative Verlustconto würde aus dem dauernden und dem unzweckmässigen vorübergehenden Alterationsconto bestehen und eine echte Luxusconsumption darstellen. Das absolute Verlustconto würde bestehen aus dem Energiebetrag, der infolge des Verhältnis der Energiemengen zur Zellformel unzersetzt bleibt, also zur Bethätigung seiner Synergiefähigkeit nicht gelangt. In ähnlicher Weise könnte man noch beim Entwöhnungsvorgange ein Realterationsconto unterscheiden und zerlegen entsprechend dem Alterationsconto.

Durch geeignete Differentialuntersuchungen kann man nun alle diese Werte, sowohl mehrere zusammen, als auch einzeln, bald sehr leicht, bald allerdings nur sehr schwer finden, sowohl in absoluten, als auch in relativen Zahlen. Das vorübergehende Alterationsconto kann man finden durch Vergleich der Gewöhnungsteile der Energiebestand- und- wechsel-

kurven unter einander und mit den zugehörigen Curven vor der Gewöhnung. (Curven des Körpergewichtes, der thermischen und chemischen Ein- und Ausfuhr und der normalen Lebensthätigkeiten). Einwenden könnte man, dass zugleich mit dem Alterationsconto ein grösseres machinelles Arbeitsconto beginnt ganz analog der Dampfmaschine, die mehr Kohle erhält, dass man also das Alterationsconto allein nicht finden kann. Aber nach obigen Vorstellungen muss eben auch jede quantitative Aenderung einer Function nach Zeit oder Querschnitt oder Intensität eine Alteration der bezüglichen Zellformeln veranlassen. Es dürfte daher selbst beim besten Nahrungsmittel der Betrag, der als Zuwachs zu einer gewohnten Einfuhr Functionen auslösen kann, ohne die Constitution zu verändern, sehr gering sein und sich einigermassen auffinden lassen durch Vergleichung der Curven der thermischen und chemischen Ausfuhr mit möglichst vielen Curven von äusseren Lebensthätigkeiten wie Muskelarbeit und durch Vergleiche der Curven der einzelnen Energiearten untereinander.

Entweder also muss eine fremde Energieart, resp. -menge, wenn sie durch Synergismus mit altgewohnten Partialmaschinen des Körpers functionelle Arbeit leistet, diese letzteren dabei auch mehr weniger verändern, oder es muss aus ihr, wenn sie in irgend einem Organe ganz normale Arbeit leisten soll ohne jede Alteration, vorher an anderen Stellen des Körpers durch Teilung oder Synthese eine normale, arbeitsfähige Energieart, resp. -menge hervorgegangen sein.

Diese allgemeine Frage nach dem functionellen Zuwachs resp. Ausfall bei quantitativen und qualitativen Aenderungen der Energiezufuhr führt zu dem speciellen Wunsche, die wichtige Frage nach der eventuellen Arbeitsleistung mancher Gifte trotz aller Schwierigkeiten möglichst direct zu entscheiden.

Um zu entscheiden, ob z. B. der Alkohol ausser unzweckmässigen Alterationen auch normale Arbeit leistet, müsste man untersuchen, ob und wann aus ihm durch Umwandlung ein normaler Arbeitsfactor entstanden ist, ob es einen oder mehrere Einmündungspuncte seiner Abwandlungsreihe in normale Abwandlungsbahnen giebt. Die Summe der jenseits dieser Interferenzpuncte liegenden Arbeitswerte würde die gesuchte Grösse sein, abzuwägen sein gegen den diesseits liegenden Alterationswerth und von diesem dadurch zu trennen sein, dass man in Parallelversuchen bald den Alkohol selbst einführt, bald die entsprechenden Mengen der an jenen Interferenzpuncten auftretenden Zwischenproducte. Man würde aber im einzelnen vor allem zu untersuchen haben, inwieweit das diesseits der

Interferenzpuncte liegende gesammte Alterationsconto durch Gewöhnung abnimmt, wie gross das dauernde Alterationsconto ist.

Dagegen können während einer Gewöhnungszeit infolge ungleichzeitigem Ablauf der Einzelvorgänge bereits fertige Neubildungen gleichmässig functionieren und werden dann den zugehörigen Energiebestand durch ein allmähliches Steigen des Körpergewichtes und den functionellen Zuwachs durch ein Steigen der Leistungen anzeigen.

Dieses vorübergehende Alterationsconto kann man zerlegen in ein zweckmässiges und unzweckmässiges dadurch, dass man in Serienversuchen (s. u.) bei kurzen Serien und längeren Intervallen das eine Mal auf ein dauernd gleiches Kostmass je die Menge A des betreffenden Chemikaliums, darauf ebenso (bei demselben oder einem gleichen Versuchskörper) die Menge 2 A, in einem dritten Versuche je die Menge 3 A u. s. f. setzt und in jeder Versuchsreihe die Curven der Serienzeiten und der Intervalle in geeigneter Weise unter einander vergleicht. (Siehe unten Zerlegung der chronischen Vergiftung.)

Die flüchtige direkte Wirkung nämlich enthält beide Werte, auch den unzweckmässigen, die Curve der indirecten Wirkung (Enden der Intervalle!) dagegen enthält im wesentlichen den zweckmässigen Wert. Das dauernde Alterationsconto lässt sich finden durch Vergleich der fertigen Gewohnheitscurven mit den Curven vor Beginn des ganzen Versuches und eventuell mit denen nach Abklingen desselben.

Von den Componenten des nutritiven Wertes kennen wir bereits den Wert für die jeweiligen Neuconstructionen oder das vorübergehende, zweckmässige Alterationsconto. Es bleibt also noch zu trennen der reconstructive Wert vom maschinellen. Hier begegnet man ausserordentlichen Schwierigkeiten. Und doch ist diese Trennung äusserst wichtig, weil diese Werte auch qualitativ sehr verschieden sein werden und weil man nur durch das jeweilige reconstructive Conto jenes biologische Capital einigermassen bestimmen kann, das die Gesundheit erhält und die Krankheiten heilt. Auch diese Zerlegung wird allmählich gelingen, entweder dadurch, dass man bei Reihen von Serienversuchen die Serien und Intervalle und die einzelnen untersuchten functionellen Leistungen gleichmässig und gleichsinnig ändert, in dem Gedanken, dass der reconstructive Wert vor allem dann in den Pausen entsprechend zum Ausdruck kommen muss; oder dadurch, dass man allmählich mehr und mehr maschinelle Leistungen berechnet und vom gesammten nutritiven Conto abzieht, oder dadurch,

dass man durch Gifte eine Differenzierung versucht, vielleicht die reconstructiven Functionen lähmt oder einschränkt. Wichtig ist auch eine weitere Unterscheidung bei dem reconstructiven Conto. Man wird oft von Laien gefragt, ob die dauernde Anstrengung eines Berufes das Schädigende sei, oder die damit einhergehende Einseitigkeit als solche, in unsrer Sprache, ob das reconstructive Conto bei dauerndem Gebrauch der Maschine erheblich grösser ist, als in der Ruhe, also eine eigentliche Abnutzung stattfindet, oder ob nur durch die ausschliessliche einseitige Thätigkeit andre wertvolle Eigenschaften durch Mangel an Gebrauch oder durch einen Antagonismus der Eigenschaften untereinander verloren gehen.

Jedenfalls aber werden bei zeitlich raschem Wechsel von Art und Menge der Energiezufuhr wegen versuchter Bildung immer neuer Gleichgewichtszustände alle Functionen erheblich leiden. Aus alle dem folgt, dass man nicht irgend einen biologischen Einzelvorgang wird allseitig auffassen können, ohne sein Verhältnis zum augenblicklichen Gesammtzustande zu bestimmen, ohne festzustellen, ob jener oder dieser eine sich entwickelnde, eine dauernde oder eine abklingende Phase darstellen und ohne zu sehen, in wie weit der Einzelvorgang auf Zellenergien und in wie weit er auf fremden synergetischen Antrieben beruht.

Man kann alle synergiefähigen Chemikalien unterscheiden nach der constitutiven Arbeitsleistung, die die Zellformel machen muss zur Erreichung des Gleichgewichtes, die also beim stärksten Gift unendlich gross ist und beim besten Nahrungsmittel äusserst klein, aber nie gleich Null ist. Natürlich schliesst dieser Satz eine Energiezufuhr nicht aus, weil beim ansatzfähigen Nahrungsmittel an die Erreichung des Gleichgewichtes sich der bleibende Ansatz in loco (oder der Ansatz des Productes an andre Zellenergien) anschliesst. Das Mengenoptimum würde bei dem besten Nahrungsmittel dem Maximum relativ am nächsten liegen; beim stärksten Gift mit dem Minimum zusammenfallen. Den Synergismus (Ostwald) hätte man sich zu denken als einen Kampf zwischen einer Energieart gegen eine complicierte Energiegesellschaft. Synergiefähig werden alle die Energien sein, die in der Zelle eine physikalische oder chemische Affinität in irgend einer Menge vorfinden. Wird der Angriff durch eine

und je lebenswichtiger die zugehörige Zellenergie und je zahlreicher deren Verbindungen mit andern Zellenergien, um so verhängnisvoller der Ausgang, um so gefährlicher die Vergiftung. Der Grad einer Vergiftung wird also nicht nur bestimmt durch additive resp. subtractive Einflüsse, sondern sehr wesentlich auch durch constitutive und reconstructive, d. h. durch die Stellung der engagierten Zellenergie in der Zellformel und durch ihre Ersetzbarkeit.

Durch diese Umsetzungen können sich aber die Verhältnisse zu den angreifenden Energiearten so ändern, dass nun auch vorher nicht synergiefähige Componenten auf beiden Seiten zur Wirkung gelangen. Auch muss man für möglich halten, dass durch die Vereinigung der synergiefähigen Energie, die wir in Zukunft Synergeticon nennen und mit Nr I bezeichnen wollen, mit der zugehörigen Energie der Zelle, fortan Antienergie oder Nr II genannt, der Process nicht immer zum Stillstand kommt, sondern zwischen dem Producte beider und derselben Zelle oder anderen ein neuer Synergismus entsteht. Die Producte können entweder in den Zellverband eintreten oder ausgestossen werden. In beiden Fällen wird, wenn alle antienergiefähigen Kräfte gebunden resp. ausgestossen sind, die Zelle solange gegenüber dem Synergeticon immun sein, als sie nicht von neuem antienergiefähige Kräfte in sich aufgenommen hat. Darnach müsste man unterscheiden zwischen einer wahren Immunität ohne Synergismus und einer Widerstandsfähigkeit oder Giftfestigkeit mit Synergismus, mag er noch so schnell und siegreich verlaufen oder sogar wie bei den Nahrungsmitteln die Energiemenge vermehren.

Wenn nun die Zellformel die verlorene Antienergie immer wieder aus der Nährflüssigkeit ersetzt, so wird solange ein ununterbrochener Synergismus stattfinden, als freies Synergeticon vorhanden ist. Die dauernde Attraction der Antienergie wird also, falls das Endproduct wie bei einer Vergiftung keinen biologischen Wert hat, verlorene Arbeit sein und *ceteris paribus* nicht so günstig, als der zeitweise Ausfall der Antienergie aus der Zellformel. Doch dürfte auch dieser Unterschied schwerlich die Begriffe der Erregung und Lähmung vollständig definieren (s. u.).

Man wird nur sagen können, dass jeder Synergismus wenigstens eine einseitige Kinese schafft. Dagegen wird die Kinese der Zellformel nicht immer direkt von der Intensität eines Synergismus abhängig sein. Diese dauernde Zellkinese wird man sich entstanden und erhalten denken

In der ruhenden Zellformel des Samenkornes würden sich alle Affinitätspaare, oder -gruppen, oder -ringe gegenseitig die Waage halten solange bis durch den ersten Synergismus bei der Keimung irgendwo eine Gleichgewichtsstörung entsteht, und so das bis dahin stabile Gleichgewicht der Formel zu einem labilen, fliessenden wird, d. h. die eigentliche Lebensarbeit beginnt. Die gesammte biologische Arbeitskraft der Zelle und des Körpers wird aber durch die Summe der Bewegungen dargestellt, die durch die Affinitätsdifferenzen entstehen können, sei es dass diese Bewegungen durch biologische Maschinen in zweckmässige äussere oder innere Arbeit umgesetzt werden, sei es dass sie constitutive resp. reconstructive Arbeit leisten, sei es dass sie keines von beidem thun, also eine Luxusconsumption darstellen.

Sicher wird aber kein ungewohnter Synergismus ausschliesslich erregend oder lähmend wirken, sondern auch sonst eigenartige Dispositionsänderungen schaffen, die ihn von jedem anderen Synergismus unterscheiden.

Wir wissen nicht, ob die Zelle in gleicher Weise lebenswichtige und -unwichtige Antienergie verausgabt, ob vielleicht zum Schutze der ersteren Energieumsetzungen stattfinden, ob es also eine übergeordnete wahre Lebensenergie giebt, die über alle anderen Zellenergien disponiert und gleichgültig, ob die Zelle ungestört bleibt oder schädigenden Einflüssen aller Art begegnet, doch in ziemlich unabhängiger Weise Lebensdauer und Lebensarbeit bestimmt, oder ob wir einem seelenlosen, schablonenhaften Formelgetriebe gegenüberstehen, das nur durch lang vererbte zweckmässige Einrichtungen im allgemeinen der Gefahr entgeht, über den geringsten Stein des Anstosses zu stolpern. Es scheint so, als ob eine permanente übergeordnete wenig anpassungsfähige Energiegruppe umgeben sei von einem untergeordneten, weniger stabilen, äusserst beziehungs- und umwandlungsfähigen Mantel von Energieen. Man könnte der Lösung der hier berührten Fragen sehr wohl näher kommen durch ein Studium der Abstinenzkurven, der Gewöhnungsbreite und der Vererbung von Giftgewohnheiten (s. u.).

Es wäre denkbar, dass die Zelle im wahren Sinne des Wortes « reizbar » ist, d. h. dass bei Annäherung von Giften durch Entfaltung von Directionskräften entweder ein engerer Zusammenschluss aller Zellenergieen stattfindet und so in vielen Fällen eine Giftempfänglichkeit aufgehoben wird, oder im Gegenteil der Zusammenschluss gelockert und eine Giftempfänglichkeit erhöht wird.

Der Bau der Zellen, die Vorgänge bei der Teilung u. a. m. sprechen

dafür, dass die Zellformel nicht in allen ihren Teilen einen differenten Bau hat, sondern dass wenigstens zeitweise eine symmetrische resp. radiäre Anordnung der Zellenergieen vorhanden ist; dass durch gleichartigen Bau bestimmter Sectoren ein Ersatz bei Läsionen erleichtert ist. Durch diese Annahme liessen sich auch die Gleichgewichtsbeziehungen der Zellen untereinander in den Geweben leichter erklären (s. u.). Wir werden unten auch sehen, dass eine Polymerie der Zellformel das Entstehen von Immunität erschweren würde.

Jedenfalls sehen wir, das jede specifische Widerstandsfähigkeit einer Zelle bedingt sein kann einmal durch einen Mangel angreifbarer, zweitens durch einen Vorrat schützender Eigenschaften.

Wir wollen nun zunächst rein schematisch alle Möglichkeiten einer Giftwirkung und Schutzwirkung aufzählen. Sobald sich das Synergeticon mit der Antienergie vereinigt hat, kann dasselbe in loco dauernd oder vorübergehend verharren; dann haben wir wenigstens für diesen Teil der Antienergie eine dauernde resp. vorübergehende Giftsättigung vor uns, die wir als Immunität 2. Art bezeichnen wollen (s. u.). Ferner kann das Synergeticon allein von dieser Stelle dadurch entfernt werden, dass die Antienergie festere Verbindungen eingeht (Giftfestigkeit 2. Art.). Diese beiden Fälle sind weniger wichtig. Ferner können Synergeticon und Antienergie als Product die betreffende Stelle verlassen und dann entweder ausgestossen werden oder in das Innere der Zelle aufgenommen werden; (in diesem letzteren Falle also würde das Product andern Zellenergieen gegenüber als neues Synergeticon auftreten, es würde eine Intussusception des Productes stattfinden).

Wenn dann die betreffende Antienergie nicht wieder ersetzt wird, so besteht für ihren Anteil dauernde Immunität (1. Art.) Wenn sie dagegen wieder ersetzt wird, so kann durch erneute Zufuhr von Synergeticon und erneute Productbildung allmählich das entstehen, was wir Giftfestigkeit 1. Art nennen wollen. Also noch einmal: Verschwindet die Antienergie dauernd, so entsteht Immunität 1. Art. Wird die Antienergie nach ihrem Verschwinden wieder ersetzt, so kann Giftfestigkeit 1. Art entstehen.

der Alteration, der Gewöhnung u. s. w. festhalten und im speciellen dabei immer in 1. Linie an die Giftfestigkeit 1. Art denken. Weiter unten werden wir dann einige Einschränkungen vornehmen müssen.

Wenn bei Giftfestigkeit 1. Art die Antienergie wieder ersetzt wird, so wird bei Zufuhr neuer Mengen des Synergeticons immer von neuem Antienergie bald aus der Zellformel heraus, bald neue Antienergie hineingezogen werden, sei es nun, dass diese Antienergie in demselben Medium wie das Synergeticon (s. u. Fermente), oder in einem andern an die Zelle anstossenden Medium vorhanden ist, oder durch die Thätigkeit der Zelle selbst gebildet wird. Dann werden aber unter den Verbindungsenergieen der Antienergie diejenigen Energieen, welche die Antienergie immer wieder an das Synergeticon abgeben und von neuem anlagern, allmählich gleichsam aus der übrigen Zellformel heraustreten und eine Mittelstellung einnehmen zwischen Zelle und Synergismus. Diese Energien wollen wir künftig als Paraæquivalente oder Adhäsionsradicale oder Productionsradicale oder als Nr III bezeichnen. Es berechtigt nun sehr vieles zu der Annahme (s. u.), dass durch Stabilisierung dieser Paraæquivalente im wesentlichen das zustande kommt, was wir Giftgewohnheit oder Giftfestigkeit nennen.

Dann würde nämlich ohne Störung der übrigen Zellformel Antienergie oder Nr II sowohl aufgehäuft und festgehalten, als auch abgegeben werden und selbst bei lebhaftem Wechsel von Nr II infolge eines dauernden Synergismus dennoch weder von Seiten der Nr III oder der Zelle ein Verlustconto entstehen, noch die übrige Formel geändert werden, oder doch nicht weiter geändert werden, als sie an der eventuellen Bildung der Antienergie beteiligt ist, als die Antienergie also als Product eines zweiten Synergismus der Zelle entsteht.

Für den Fall aber, dass das Paraæquivalent die verlorene Antienergie direct aus dem umgebenden Medium an sich ziehen kann, eventuell nach Lösung einer schwächeren Bindung derselben, stellt die Stabilisierung der Paraæquivalente den idealen Schluss der Gewöhnung der betreffenden Zelle dar.

Die eventuell zugleich mit der Antienergie aus der Zelle herausgerissenen Zellenergieen (Seitenketten der Antienergie) aber können einerseits für die Zelle einen Verlust bedeuten, andrerseits kann für den Fall, dass sie im weiteren Verlaufe des Synergismus nicht zugleich mit der

Besonders zu betonen ist die unendliche Umsatzfähigkeit, die wahre Productionsfähigkeit eines oder zweier oder einer ganzen Reihe hinter einander geschalteter, in ihrer Thätigkeit von einander abhängiger Paraäquivalente. Nehmen wir an, unter normalen Verhältnissen bilde das in einer Intercellularflüssigkeit vorhandene Synergeticon *a* mit der Antienergie α des Paraæquivalents *A* irgend einer Zelle das Product *b*, dieses bilde mit der Antienergie β des Paraæquivalentes *B* derselben Zelle das Product *c*, welches normalerweise bei geringem functionellem Gebrauch an seiner Beziehungsenergie γ haften bleibt. Wird nun durch ein giftiges Synergeticon *x* gerade dieses *c* dauernd engagiert und der Zellformel geraubt, so wird sich einmal die zugehörige Beziehungsenergie in obiger Weise umwandeln müssen und zweitens wird wahrscheinlich auch die Productionsreihe *a, b, c* in rascheren Ablauf kommen. Gleichgültig ist es, ob man sich diese Productionsradicale als einseitig offen vorstellt, oder als Brücke mit 2 offnen Enden oder als fast nach allen Seiten offenes Centrum am Ende einer Kette, oder eines Energiekegels (s. u.) oder ob es sein Gerippe mit dem Thätigkeitszustande ändert, ferner ob ein Radical mehreren Functionen vorstehen kann. Dagegen wird von Bedeutung sein die Frage, ob die Trennung des Radicals vom Product spontan erfolgt, oder durch eine stärkere Affinität eines Teiles zu einer 3. Energie (siehe unten Fermentthätigkeit). Also nochmals :

1⁰ Wahre Immunität 1. Art besteht ohne Synergismus durch Mangel an Synergiefähigkeit und entsteht eventuell nach einem Synergismus durch dauerndes Verschwinden der Antienergie aus der Formel ;

2⁰ Die eigentliche Giftgewohnheit oder Giftfestigkeit 1. Art entsteht durch erleichterte Bildung der Antienergie und Stabilisierung des Paraæquivalentes in seiner 3 fachen Eigenschaft *als Productionsradical,* Adhäsionsradical und als Schutz der übrigen Zellformel (s. a. u.).

Bisher betrachteten wir nur den positiven Synergismus. Ein negativer Synergismus würde entstehen, wenn das Synergeticon auf die Antienergie abstossend, vertreibend wirkt. Doch wird auch so in ganz analoger Weise sowohl wahre Immunität als Giftgewohnheit mit Ausschleifung eines Radicals entstehen können. Bei einer Combination von positivem und negativem Synergismus kann es zu einer Substitution des Paraæquivalentes durch das Synergeticon kommen. Zwischen dem doppelten Synergismus und

bei welchem ein Synergeticon als Directionsenergie ein Æquivalentpaar der Zelle nur in eine andre Richtungsstellung bringt, die nach Aufhören des Diaergismus der früheren Stellung wieder Platz macht, ohne dass ein Product gebildet worden wäre.

Dieser Diaergismus und der productive Synergismus würden nach dem Gesetze der einfachsten Deutung als die beiden Haupttypen zur Erklärung der meisten Reaktionen der Zelle auf Eingriffe von seiten der Aussenwelt ausreichen. Aus der Leichtigkeit, mit der sich jene Functionstypen bei Beginn des Individuallebens entwickeln, kann man Rückschlüsse ziehen auf präformierte, complicierte Anlagen von Energiegruppen, die nur geringer Veränderungen durch äussere Antriebe bedürfen, um voll functionsfähig zu werden, sodass also z. B. die angeborene eigentliche Giftfestigkeit 1. Art. auf der Vererbung der zugehörigen Productionsradicale oder deren Vorstufen beruhen würde. Gerade dieser Punkt wird bei Beurteilung der ersten Lebensfunctionen speciell derer des Nervensystems fruchtbringender sein, als die Frage, ob ein Vorgang rein reflectorisch oder ob er mit resp. durch Bewusstsein entsteht. Einfache ebenso wie complicierte synergetische Antriebe können sogleich die compliciertesten Leistungen hervorrufen, wenn sie im Körper die zugehörigen maschinellen Einrichtungen präformiert vorfinden.

Die Stabilisierung der Productionsradicale kann man sich also in einfachster Weise so entstehend denken, dass durch den andauernden Synergismus die Paraæquivalente aus dem übrigen Formelgetriebe heraustreten und gleichsam in einer ruhenden Zone zwischen diesem und dem Synergismus sich sammeln und auch in den productionsfreien Intervallen nicht so leicht in der Zellformel wiederaufgehen, da diese bereits nach einem neuen Plane weiterarbeitet, und da ferner die Paraæquivalente als ruhende Pole inzwischen Zeit und Gelegenheit zu chemischer Consolidation und Completierung hatten.

Auch durch neue Synergismen wird die übrige Zellformel in dubio mehr verändert werden, als die bereits fertigen Productionsradicale, die gleichsam die Skelettstücke der Zelle darstellen würden. Diese werden nur je einzeln durch ähnliche oder bezügliche neue Gewöhnungen beein-

verstehen, dass jede Differenzierung einer Zelle zugleich ein Abnehmen der biologischen Kraft der Hauptformel bedingt, dass insbesondere bei hochstructurierten Zellen Regenerations- und Proliferationsfähigkeit ganz schwinden können.

Aus obigem wird auch klar, dass die Ursache des Todes nach einer acuten Vergiftung nicht notwendig eine andere Disposition der Zelle als solche ist, sondern die Gleichgewichtsstörung, der plötzliche Uebergang von einer Disposition zur andern.

Man hätte demnach zu unterscheiden einmal einen Tod durch acute Alteration, zweitens einen Tod durch Abänderung der Constitution, speciell durch Erschöpfung des Gewöhnungscapitals. Hier wäre von besondrer Bedeutung die Bestimmung der Spannweite von Lebensmöglichkeiten zwischen ganz normaler Functionsfähigkeit und der Grenze zwischen Leben und Tod.

Betrachten wir nun die dauernde Gewöhnung an ein Gift noch genauer im einzelnen. Die Dispositionsänderung wird nicht bereits nach dem 1. Synergismus voll erreicht sein, sondern allmählich eintreten, sie wird nicht nur abhängen vom Giftquerschnitt, sondern in hohem Grade von der Dauer der Einwirkung, vor allem wohl wegen der chemischen Consolidation der Radicale und der Zellformel. Es entsteht die weitere Frage, ob alle Paraæquivalente sich am Aufbau der Productionsradicale beteiligen (s. u.), ob also immer eine qualitativ und quantitativ vollständige Gewöhnung entsteht, oder ob auch nach langen Gewöhnungen infolge zum Teil unverankerter Paraæquivalente die Synergismen noch geringe Zellstörungen verursachen, ob insbesondere das Gewöhnungsmaximum, d. h. die fertige Gewohnheit, die erworbene Eigenschaft, immer auch ein Gewöhnungsoptimum ist.

Wenn wir, vor allem in Rücksicht auf die Pharmakotherapie, den Synergismus mit seinen augenblicklichen Folgen als directe Wirkung und die allmählich eintretende Aenderung der Zellconstitution als indirecte Wirkung bezeichnen, werden wir sagen können, dass beide im ganzen durchaus nichts Gleichartiges und in mancher Beziehung etwas Entgegen-

schliesslich dauernden Gleichgewichtszustand und wird bestimmt durch den jeweiligen Formelunterschied. Beide Wirkungen aber schliessen sich gegenseitig in hohem Grade aus, sodass in demselben Masse, als die indirecte Wirkung steigt, die Alteration der directen sinkt. Beide Wirkungen haben ein Nachstadium, die directe das der Realteration, die indirecte das Stadium einer mehr weniger vollständigen Reconstitution. Jenes bedeutet die Rückkehr von einer Zellstörung zu einem Zellgleichgewicht; dieses die Rückkehr von einem erworbenen Zellgleichgewicht zu einem früheren. Die Curve der directen Wirkung steigt rasch und fällt ebenso, so oft als das Gift gereicht wird; durch genügende Verkürzung der Zwischenzeiten entsteht durch Superposition eine Summation der Wirkungen. Die Curve der indirecten Wirkung steigt allmählich und fällt vielleicht auch allmählich. Wenn nun die Erscheinungen, die Symptome beider Wirkungen nicht völlig bekannt sind, so wird bei dauernder täglicher Giftgabe jenes verschwommene Bild entstehen, das wir als chronische Vergiftung bezeichnen. Daher ist es für eine genaue Untersuchung notwendig, die Vorgänge objectiv mehr zu zerlegen, z. B. so, dass man fortlaufend eine bestimmte Menge Gift täglich *n* Tage lang giebt, dann z. B. 4 *n* Tage pausiert, und nun von neuem Serie und Intervall auf einander folgen lässt. Dann wird es möglich sein, den grössten Teil der Energiewechselkurven und -gleichungen zu erhalten, da im Intervall nach Abklingen der directen Wirkung bald nur die von Serie zu Serie zunehmende indirecte Wirkung zu Tage tritt. Man könnte die wichtigsten Untersuchungen an demselben Tiere, die übrigen an möglichst gleichen Tieren machen. Man würde in wichtigen Fällen keine diagnostische Methode unversucht lassen dürfen und auch Arbeitsleistungen prüfen müssen. Vor allem aber gewöhne man die Tiere erst vorher genügend lange nicht nur an ein gleiches Kostmass, sondern auch an alle andern Versuchsbedingungen, stelle also vorher einen völligen Gleichgewichtszustand her. Man sehe auch, ob man der Antienergie oder der stabileren Paraæquivalente habhaft werden kann. Dann ändre man die Giftmengen, die Grösse *n* und die Tierart oder Pflanzenart. Durch genaue Beurteilung und Differenzierung der verschiedenen Energiewechselkurven könnte man

aber z. B. in den letzten 5 Serien und Intervallen zusammen weniger Energie verbraucht wird, als in den 5 ersten Serien und Intervallen, dass also die Umgewöhnung etwas Zweckmässiges war. Doch vergesse man nicht, dass auch alte wichtige Eigenschaften, wie Regenerations- und Proliferationsfähigkeit u. s. w. geschwunden sein können. Besonders genau würde man aber nach Aussetzen der Serien die Abstinenzkurven studieren müssen. Werden sich in den ersten giftfreien Serienzeiten manifeste oder latente Aenderungen nachweisen lassen? Dauerte die Gewöhnung sehr lange, so werden allmählich abklingende serienweise Energiewechselschwankungen wahrscheinlich sein. Sieht man doch, dass selbst Pflanzen altgewohnte tageszeitliche Schwankungen auch nach Wegfall der äusseren Ursachen wochenlang und jahreszeitliche Schwankungen ebenso durch Generationen beibehalten. Wird völlige Naturheilung eintreten und wann? Werden neue Giftdosen in den Serienzeiten anders wirken, als in den Intervallzeiten? Gerade die Abstinenzkurven werden sowohl den allgemeinen Biologen, als auch den speciellsten Therapeuten interessieren. Auf wielange wird unsere Energieformel ein Beharrungsvermögen auch für Schwankungen ihrer Thätigkeit behalten.

Rebus in arduis praecipue chemicis cellula cognoscetur.

Lehrreich wäre noch folgender Versuch : Man gebe z. B. von 10 möglichst gleichen Tieren dem 1.1000 Tage lang je *a* Gift, dem 10. Tiere ebensolange nur jeden 10. Tag 10 *a* Gift und behandle das 2.—8. Tier in entsprechenden Uebergängen. Man vergleiche die Endresultate und sehe vor allem, ob beim 10. Tier am 1010. Tage manifeste oder latente Erscheinungen auftreten, ob insbesondere eine Giftdosis am 1010. Tage anders wirkt, als am 1008 oder 1009. Um eine eventuelle Wahlfähigkeit der Zelle zu prüfen, könnte man viele Gifte zu gleicher Zeit oder in Gruppen geben und sehen, auf welche von ihnen dann Gewöhnung eintritt.

Man untersuche hier durch successive Variationen besonders genau, ob man Ausnahmen von dem Gesetz der synergetischen Gleichgewichtstendenz findet, oder ob die Gifte sich gegenseitig hindern, oder ob ein eingeleiteter Synergismus für einen zweiten die Bedingungen ändert. Man könnte vielleicht ferner durch Versuche am einzelnen Tier und an Tierreihen prüfen einmal die Dispositionsfähigkeit der Zelle bei vielen successiven Gewöhnungen und darauf achten, ob durch eine neue Gewöhnung alte angeborene oder erworbene Gewohnheiten unterbrochen, oder abgekürzt oder vernichtet werden, und so die Breite der Gewöhnungsfähigkeit bestimmen. Man würde gerade diese Versuche über Jahre aus-

dehnen müssen um eventuell einen Unterschied in der Regenerationsfähigkeit nach physiologischen Reizen, in der Lebensdauer und in der Proliferationsfähigkeit zu finden. Endlich könnte man die Nachkommen auf Vererbung erworbener Eigenschaften prüfen und Gleichgewöhnte mit Gleich-, Entgegengesetzt-, Anders-, und Ungewöhnten copulieren. Besonders wäre wichtig zu wissen, ob man durch sehr feine Verteilung des Giftes und bei passender Application sich allmählich ohne hervortreten des Synergismus in eine Gewohnheit hineinschleichen kann, indem man z. B. von 2 gleichen Tieren einem täglich 50 mal $^1/_{50}$ x Gift dauernd giebt, dem andern täglich 1 mal 1 x Gift. Bei sehr feiner Giftverteilung würden alle unzweckmässigen Alterationen sehr eingeschränkt werden. Doch werden dabei vielleicht nicht alle Antienergieen der Zelle engagiert (s. u.). Ferner dürfte so der Fall einer vorübergehenden oder dauernden Immunität schwerer eintreten, d. h. der Fall eines vorübergehenden oder dauernden Verschwindens der Antienergieen sammt ihren Paraæquivalenten aus der Zellformel.

Man könnte vielleicht ferner sehen, ob es bestimmte zweckmässige Compromisseinstellungen entsprechend ruckweisen Formeländerungen giebt die sich bei allmählich steigenden Giftmengen durch Emporschnellen der Curven und bei fallenden Dosen umgekehrt äussern würden. Endlich könnte man untersuchen, ob sich die Zelle resp. der Körper durch immer neue Gewöhnungsexcursionen an Aenderungen ihrer Disposition gewöhnen, sodass die einzelnen Gewohnheiten leichter und schneller eintreten und abklingen. Diese Versuchsanordnungen könnte man noch beliebig abändern und man könnte wohl alle wichtigen in einen grossen Massenversuch zusammenziehen. Besonders instructiv wären in den verschiedensten Stadien gegebene höhere Giftdosen, eventuell an einzelnen Controlltieren einer ganzen Reihe.

Periodicitäten im vielzelligen Körper müsste man bezüglich ihrer Localisation und Einheitlichkeit immer mit grosser Vorsicht beurteilen, weil z. B. eine continuirliche Thätigkeit eines Organes bei einem zweiten durch Summation eine plötzliche Reaction auslösen kann und weil ferner nervöse Einflüsse schwer auszuschliessen sind. Deshalb lassen eine erschöpfende und eindeutige Erklärung eigentlich nur eventuelle Periodicitäten der einzelligen Organismen zu. Vielleicht gelänge es hier nach langen Gewöhnungen an Serien resp. alternierende Serien so zu sagen periodische resp. circuläre Zellpsychosen zu erzielen und im besondern durch geeignete regelmässige Verknüpfung von Synergismen *bei* der Gewöhnung und getrenntes Anschlagen einzelner Synergismen *nach* derselben festzu-

stellen, in wie weit die Zelle gewohnten Associationen unterworfen ist, und in wie weit sie Unterschiede nach Ort, Zeit, Zahl, chemischer Verwandtschaft (Isomerie) Temperaturgrad, optischer Wellenlänge u. s. w. zu machen imstande ist (s. u.).

Nach der Art des obigen Serienversuches könnte man zerlegen und beobachten einmal das scheinbar reactionslose Vorstadium, das sogenannte Latenzstadium bei Toxinvergiftungen, ferner den Einfluss verschiedener dauernder oder wechselnder Arten von Muskelarbeit, Geistesarbeit, Belichtung, Temperatur, Körperlage und-bewegung, von mechanischer Erschütterung (wichtig für traumatische Neurose) und electrischer Einwirkung, von Bädern, hydropathischen Proceduren u. s. w., um auch hierbei das Mass der Gewöhnungsfähigkeit nach allen Seiten zu bestimmen.

Ein genaues Studium der biochemischen und biophysikalischen Gewöhnungsvorgänge würde vielleicht später einmal die meisten medicinischen Neben- und Unterströmungen zum Verschwinden bringen können. Vielleicht könnte die auf allen Gebieten des Lebens geschätzte allmählich eintretende Gewöhnungsreaction künftig auch in der Pharmakotherapie ausgedehnte Anwendung finden. Verf. glaubt bei einer Reihe von Medicamenten (z. B. bei Opium) eine ganz allmählich eintretende, bald mehr, bald weniger ausgeprägte « Umkehr der Reaction » d. h. eine der directen Wirkung bis zu einem gewissen Grade gegensätzliche indirecte Wirkung beobachtet zu haben.

Trotzdem würden die Mittel directer Wirkung einen sehr hohen Wert behalten; ferner würde man nicht jedes functionell antagonistische Mittel als wirksam und geeignet finden, geschweige denn, dass man symptomatisch entgegengesetzte wahllos herbeizieht.

Diese ganze Auffassung könnte so fremdartig erscheinen, dass eine eingehendere Ueberlegung sicher erwünscht ist. Wir wollen zunächst ausgehen vom Begriff der chemisch-physikalischen Maschine, ohne Anpassungsfähigkeit, aber sonst von biologischer Art, also zusammengesetzt aus einer Unzahl von Partialmaschinen, die nach den Gesetzen des Syn- und Diaergismus mit einander functionieren. Es sind dann eine Unzahl von quantitativen und qualitativen Störungen in einer oder vielen Partialmaschinen möglich, die durch ebensoviele passende, in geeigneter Menge und am rechten Ort zugeführte Mittel directer Wirkung geheilt werden könnten.

Durch Hinzutreten der Anpassungsfähigkeit der den Partialmaschinen übergeordneten Hauptformeln, aus welchen sich jene zu irgend einer Zeit entwickelt haben und welche wohl auch später zu ihnen in einer

Energiewechselbeziehung stehen, so dass die einzelne Partialmaschine bei functionellem Gebrauch Energie von ihrer Hauptformel erhält und umgekehrt bei Nichtgebrauch wenigstens allmählich Energie an die Hauptformel zurückgiebt, werden nun die Verhältnisse nach allen Seiten andere. Jede krankhafte Störung einer Partialmaschine trotz normalen Gebrauches kann nur auf einer Störung der Hauptformel beruhen. Diese aber kann einmal eintreten infolge abnormaler Zufuhr und zweitens infolge abnormaler Constitution der Formel. Im vielzelligen Körper aber kann eine abnormale Zufuhr für eine Zelle oder ein Organ sowohl durch abnormale Gesammtzufuhr als auch durch abnormale Constitution und Function andrer Zellen und Organe entstehen. Daraus folgt, dass alle bei dauernd normaler Zufuhr und dauernd normalem Gebrauch einer Partialmaschine, einer Zelle, eines Organes und eines Organismus auftretenden Störungen auf einer krankhaften Constitution jener anpassungsfähigen Hauptformeln beruhen. Ein ideales Heilmittel kann also nur durch constitutionelle Aenderungen derselben wirksam sein. Dagegen ist ein Teil der symptomatischen Heilmittel durch Zufuhr von solchen Energiegruppen wirksam, die infolge abnormaler Constitution bestimmter Zellen des Organismus in diesem selbst nicht gebildet werden können. Dieser Teil der symptomatischen Heilmittel wirkt also organtherapeutisch, d. h. durch Ersatz von Organfunctionen und kann deshalb das Leiden selbst nie heilen. (Die andern symptomatischen Heilmittel wirken entweder durch Umsetzung von Giften, die durch krankhafte Zellthätigkeit entstehen — ein Gegenstück zum vorigen Falle, — oder durch Ausschaltung abnormaler resp. Steigerung normaler Organfunctionen.)

Die constitutionellen Aenderungen der Hauptformeln durch ideale Medicamente sind aber nur möglich auf dem Wege eines einmaligen oder eines dauernden Synergismus. Falls ein einmaliger genügt (siehe oben erworbene Immunität 1. und 2. Art), so wird einerseits doch der erstrebte normale Gleichgewichtszustand mit der normalen Function nicht sogleich eintreten und andrerseits jeder weitere Synergismus überflüssig und schädlich oder unmöglich sein. Bei dauerndem Synergismus wird die gewünschte Wirkung ebenfalls allmählich eintreten und dann ebenso zunehmen, ein Optimum erreichen, darüber hinaus aber nicht wieder abnehmen, sondern in gleichem Sinne weiter gehen. Folglich sind bei den

mit andern Zellen und Organen schädliche conträre Seitenwellen entstehen.

Jene idealste Therapie wird aber durchaus nicht immer nötig sein. Nach dem heute allgemein anerkannten Satze, dass jede Zunahme des Gebrauches einer Function eine Zunahme der Function selbst zur Folge hat, würde es genügen, die zu schwachen Functionen durch geeignete Synergismen zu üben, die zu starken durch Ausschaltung abzuschwächen, die qualitativ abnormalen umzugewöhnen, um eine Heilung zu erzielen, selbst wenn dieselbe nicht immer von unbegrenzter Dauer wäre, also später eine neue Gewöhnung notwendig machte. Die Mittel zu dieser Beeinflussung der Function könnte man aber vielleicht manchmal auffinden durch jene erwähnte teilweise Gegensätzlichkeit der Alterationen und der aus ihnen hervorgehenden Gleichgewichtszustände. Bei dieser Umgewöhnungstherapie wird man aber Enttäuschungen immer da erleben, wo die Gültigkeit jenes an und für sich rätselhaften, nach obigen Auffassungen aber erklärlichen Satzes von der Functionszunahme durch die Function aufhört, d. h. wo das Anpassungscapital erschöpft ist. Die Ausdehnungsfähigkeit dieser Art von Therapie wird vor allem abhängen von der Grösse jenes Capitals und auch von seiner Beschaffenheit, d. h. von der Entscheidung der Frage, ob das ganze Capital (sit venia simili) in gleicher Weise in jeder Münzsorte verausgabt wird, oder ob es für bestimmte Sorten einseitig erschöpft, in andern Sorten aber noch zahlungsfähig sein kann; ob durch äussre Eingriffe die einzelnen Sorten des Capitals umgewechselt werden können; ob endlich fest angelegte Aussenstände wieder eingezogen werden können. Bei vollständiger resp. einseitiger Erschöpfung des Capitals bleibt aber nur jene ebenso ideale wie schwierige Therapie der Ergänzung resp. Aenderung der Hauptformel übrig, die gleichwohl nicht von denen als unmöglich zurückgewiesen werden dürfte, die die Entstehung des Lebens im Reagenzglase noch für möglich halten.

Endlich wollen wir noch die Fragen aufwerfen, ob es nicht eine Gewöhnung der Gewöhnungsfähigkeit geben könnte, resp, ob diese Gewöhnung sogar notwendig ist; ob das Anpassungscapital der Zelle resp. des Körpers durch Unthätigkeit einseitig oder allseitig seine Umsatzfähigkeit verliert, ob es aus Wechseln besteht, die immer wieder von Zeit zu Zeit eingelöst und umgesetzt werden müssen, um nicht zu verfallen; ob man endlich den Wechsler von der Kasse unterscheiden kann, oder beide Factoren untrennbar vereinigt sind.

Von den zu Bauzwecken verwandten Nahrungsmitteln dürfte der grösste Teil vor seinem definitiven Eintritt in die Zellformeln umgesetzt

werden und würde daher seine besonderen Umsatzradicale haben. Es erheben sich nun die Fragen, ein wie grosser Teil des Anpassungscapitals in Ernährungsradicalen angelegt ist, und ob dieselben für Neubildung von Productionsradicalen jeder Art geeigneter sind, als andre Functionsradicale. Endlich wäre es möglich, dass ausser Function gesetzte Ernährungs- oder Giftumsatzradicale, eventuell nach Abänderungen, die Zellformel selbst angreifen und so den Infectionskrankheiten ähnliche Erscheinungen hervorrufen.

Man hat in der letzten Zeit einen principiellen Unterschied machen wollen zwischen den greifbaren Antitoxinbildungen bei Toxinvergiftungen und bei Infectionskrankheiten und zwischen den anderen Vergiftungen ohne fassbare Antitoxinbildung. Dass nun die Antienergie stets ein stabiler chemischer Körper ist, das ist weder theoretisch noch practisch notwendig. Es kann die Antienergie dargestellt sein durch einen labilen Energiecomplex, an dessen Zusammenstellung sich verschiedene Energiearten beteiligen können. Dauerhaft, stabil und specifisch wird aber die Antienergie dann sein müssen, wenn sich die einzelne Zelle des Organismus nicht selbst schützen kann, wenn also im Körper eine Ueberproduction von Antienergie in bestimmten Organen stattfindet und von da eine Ausfuhr nach den Organen erfolgt, die selbst gar keine oder nicht genügend Antienergie bilden können, oder nur solche producieren, die kein dauerndes Product mit dem Synergeticon zu bilden imstande ist (siehe unten: Productionsradical als Synergeticon). Das Stabile, eine feste Gewohnheit sichernde sind eben die Paraäquivalente. Es kann mithin bei Toxinvergiftungen und Infectionen der Angriff auf den Organismus ausgeführt werden durch die Toxine und durch deren Bildungsradicale, auch durch Vorstufen beider und durch ein Gemisch beider. Dem entsprechend wird die Abwehr verschiedene Formen annehmen können. Entweder die Toxine kommen in Synergismus mit Zellenergien, erfahren also Bindung mit Antitoxinen und veranlassen eventuell, d. h. bei Entwicklung von Giftfestigkeit 1. Art, deren gesteigerte Production, bis sie völlig umgesetzt sind, und darüber hinaus, oder bewirken nach anfänglichem Synergismus eine vorübergehende oder dauernde Zellimmunität. Oder die angreifenden Productionsradicale entfalten in den Körperflüssigkeiten eine echte Fermentthätigkeit oder kommen mit den Körperzellen selbst in Synergismus, werden also diesen gegenüber zum Synergeticon, sodass sie von den Zellen dauernd Antienergie losreissen, danach aber dieser gegenüber als Productionsradical auftreten, also eine Vereinigung der Antienergie mit einem zugehörigen Synergeticon bewirken, sodass also ein angreifendes

Radical der Zelle unendlich viel Antienergie rauben kann, falls dieselbe immer wieder ergänzt wird, also keine Immunität der Zelle entsteht.

Wenn aber die angreifenden Radicale zu einem grossen Teile der Zellenergien Affinität haben, und die Einwirkung in schnellem Wechsel erfolgt, sodass ein Ersatz unmöglich ist, so können sie die Zelle auflösen, zum Lysin der Zelle werden. Die Zelle kann dann entweder nur die Antienergie oder auch das Synergeticon liefern; im ersteren Falle muss dann das Synergeticon von aussen (als Complement) hinzutreten.

In all diesen Fällen müssen die angreifenden Radicale aufgelöst oder durch dauernden Schluss unschädlich gemacht werden (s. u.). Diesen Fällen wird aber sowohl ein Zerfall von Bacterienzellen, als auch eine Production von Productionsradicalen durch die Bacterien zugrunde liegen können.

Diese bisher geschilderten Vorgänge würden sich bei Infectionen im Organismus ausserhalb der Bacterienzellen abspielen. Nun können aber auch Energieen des Organismus mit den Bacterienzellen in vorübergehenden oder dauernden Synergismus geraten, und dadurch die Bacterienzellformel alterieren, functionsunfähig machen und teilweise oder ganz auflösen und auch dabei kann der Angriff durch die Radicale direct erfolgen. Durch diese Trennung in Körperzellsynergismen und Bacterienzellsynergismen würde der neuerdings gefundene Unterschied zwischen Bacterienimmunität und Giftempfindlichkeit bis zu einem gewissen Grade erklärt werden können. Es käme danach vor allem darauf an, ob diese oder jene Synergismen allein vorhanden sind, resp. welcher Vorgang von beiden den andern dauernd oder zeitweise überwiegt. Dadurch nun aber, dass man die Körperzellen vorher an die Bacteriengifte gewöhnt, kann ihnen der Sieg über die Bacterienzellen zufallen.

Da vielleicht manche Toxine den lebenden Bacterienkörper niemals verlassen oder nur im Körper bestimmter Tiere (wegen fehlender resp. vorhandener Affinität zum Blute und den Geweben), so wird auch die Wirkung von Bacteriengiftlösungen eine andre sein, als die der lebenden Bacterien, und eben wegen der Differenzen in der Zusammensetzung des Blutes und der Gewebe bei den verschiedenen Tieren wird auch die Wirkung der Bacterien bei jeder Tierart eine andre sein. Diese zunächst nicht gegensätzlichen, sondern nur quantitativen Unterschiede der giftigen Energieausfuhr der Bacterien werden aber in praxi dadurch

immunität werden die Gifte garnicht den Bacterienkörper verlassen und die Bacterien inzwischen selbst durch Synergismen angegriffen werden; dagegen werden bei geringer Giftempfindlichkeit und fehlender Bacterienimmunität entweder überhaupt keine Gifte von den Bacterien produciert werden, oder zwar Gifte produciert, aber bereits vom Blute des Tierkörpers umgesetzt werden, also keine Reactionen veranlassen, andrerseits aber die Bacterienzellsynergismen zurücktreten oder fehlen. Es erscheint wahrscheinlich, dass diese beiden Möglichkeiten als Gegensätze hervortreten, da von den andern Möglichkeiten die Combination von geringer Giftempfindlichkeit und Bacterienimmunität sich natürlich der Beobachtung entzieht und die Combination von grosser Giftempfindlichkeit und fehlender Bacterienimmunität den sehr verbreiteten Bacterien gegenüber wegen der Auslese unter den Organismen fehlt resp. durch die Bildung von schützenden Antienergien bald verändert wird.

Man sieht aber auch, dass im allgemeinen gerade die Synergiefähigkeit des einen Teiles geeignet ist, die eventuell dem Gegner selbst schädliche Ansammlung seiner giftigen Producte zu verhindern, ja sogar die Giftproduction und damit vielleicht die Vitalität anzuregen; dass also auch in dieser Hinsicht ein lebender Nährboden für den Parasiten seine besonderen Vorteile hat. Dasselbe gilt für die von den Parasiten losgelösten Productionsradicale. Auch sie werden im lebenden Körper andre Bedingungen finden, als im Reagenzglas, wo einmal wegen etwaigen Fehlens eines der Factoren des Productes und zweitens wegen Ansammlung des Productes die Production zum Stillstand kommen kann.

Man kann nach alledem die verschiedenen Methoden der sogenannten passiven Heilung und der prophylactischen Immunisierung bestimmen und verstehen, dass bald gleiche Multipla von « Toxin » und « Antitoxin » sich neutralisieren, bald nicht; dass man bald plötzliche, stürmische Reaktionen, bald ein allmähliches Anschwellen derselben beobachtet. Doch wird man zur Erklärung aller Unterschiede auch specifische Aenderungen der Radicale und ihrer Functionen im eignen oder fremden Organismus herbeiziehen müssen (vergl. den Uebergang der Toxine in Toxoide).

Aufwerfen könnte man noch die Frage, ob nicht alle Giftfestigkeiten entweder nur auf dem Wege der Ausschleifung von Radicalen, oder nur durch Bildung von Immunität entstehen könnten. Doch ist eben beides nicht nur möglich, sondern kommt auch thatsächlich vor. Wer eine angeborene Immunität zugiebt wird eine erworbene im Hinblick auf somatische und psychische Erscheinungen nicht leugnen können. Und

andrerseits wird man angesichts der normalen biologischen Productionsvorgänge auch die Giftumsetzungen in ähnlicher Weise erklären können. Ueber die Verteilung beider Möglichkeiten in einem einzelnen Falle von entstehender oder bestehender Giftfestigkeit wird man aus dem Verlauf der Curven Aufschluss erhalten (siehe oben und weiter unten).

Begegnen muss man auch dem Einwande, dass alle gewohnten Productionsvorgänge nicht durch besondre feste Radicale, sondern durch eine geheimnisvolle Thätigkeit der ganzen Zellformel entstehen. Erstens sieht man beim Verfolgen einer einzelnen Gewöhnung, dass die Zellformeln anfangs alteriert werden, später trotz schnellerer Function nicht mehr, dass also mit dem Wachsen der Function die Beteiligung der Zellformel selbst sehr wahrscheinlich geringer wird. Ferner sieht man, dass in vielen Fällen mit plötzlicher Steigerung der Giftdosen nun wiederum von neuem Zellalterationen auftreten, was sich nicht gut mit der Annahme verträgt, dass bis dahin bereits die ganze Zellformel die Production geleistet hat. Ferner sieht man, das normale und abnormale festgewohnte Productionsvorgänge sich dauernd gleich bleiben können, auch wenn durch andersartige Synergismen die Zellformeln gestört werden, dass speciell bei Schädigungen aller Art die Hauptformeln und die Neubildungen von Functionen mehr leiden, als die festen Functionen. Ferner sieht man speciell bei Betrachtung psychischer Productionsvorgänge, dass neue Functionen die alten nicht ohne weiteres ändern, sondern nur, wenn sie zu ihnen in specifischer Beziehung stehen, was unverständlich wäre, wenn die alten Functionen stets von der ganzen Zellformel geleistet würden. Es wäre doch auch äusserst ungeeignet und fast unmöglich, dass dieselbe Formel im ganzen zugleich alte Functionen erhält und neue erwirbt. Man würde daher, wenn man der Annahme fester Productionsradicale ausweichen wollte, umgekehrt zu der unmöglichen Annahme gedrängt, dass zwar alle festen Functionen von der ganzen Formel geleistet werden, dagegen die Alterationen und Neugewöhnungen an einzelnen isolierten Energiegruppen angreifen. Auch wird man angesichts der Thatsache, dass die Chemie einen grossen Teil der organischen Synthese bewirkt, sagen können, das auch in vivo die Productionen

Affinität kann durch Hinzutreten eines dritten Körpers, (Nr III.) möglicherweise entweder unverändert bleiben, oder geringer werden, oder auch grösser werden. Diese letztere Möglichkeit einer erleichterten Verbindung zwischen 2 Körpern durch Contact mit einem dritten könnte man sich entstehend denken durch Lockerung der einzelnen Componenten des Moleküls des einen oder beider chemischer Körper durch den dritten. Danach würde man in der echten Fermentthätigkeit a priori nichts so sehr Rätselhaftes vor sich haben, wenn man nur die Annahme einer vorübergehenden Bindung von Nr III. an Nr II., oder Nr I. und II. macht. Dann hätte man sich den Vorgang in seiner einfachsten Form folgendermassen zu denken. Zwischen den Molekülen der chemischen Körper Nr I und II besteht eine bestimmte Affinitätsgrösse, welche wohl zur Erhaltung einer dauernden Verbindung zwischen I und II ausreichen würde, aber zur Herbeiführung derselben, d. h. zur Sprengung der Moleküle von I und II nicht genügt. Durch Bindung des Moleküls von Nr II, der Antienergie an ein zugehöriges Productionsradical (Nr III) aber werden nun die Componenten des Moleküls von II so gelockert oder umgelagert und die Beziehungen der Componenten zu einander und zum Synergeticon (Nr I) so verändert, dass nun auch eine Bindung von Nr II an Nr I entstehen kann. Sobald nun die ganze Kette I—II—III wegen der negativen Affinität von I zu III nicht möglich ist, und nun die Affinität der Componenten von II zu einander plus der Affinität derselben zum Paraæquivalent (Nr III) geringer ist, als die Affinität der Componenten von II zu einander plus der Affinität derselben zum Synergeticon (Nr I), und auch jede andre Fragmentierung wegen grösseren Widerstandes ausgeschlossen ist, so wird die Bindung von I an II bestehen bleiben und beide werden sich von III trennen. Dann aber kann von neuem sich III mit II vereinigen, I von neuem II entführen und so fort, bis alle Moleküle von II in der Combination I + II aufgegangen sind. Nun ist durch Untersuchungen über die Natur der Fermente die Affinität zwischen II und III nachgewiesen, ferner bei den hydrolytischen Fermenten die fehlende Affinität und der zersetzende Einfluss von I auf III. Ferner ist sicher, dass die Bindung von II an III eine intermittierende sein muss und dass am Ende ein Product aus I und II entsteht, während vorher dazu keine ausreichende Affinität vorhanden war, aber doch wenigstens eine gewisse Affinität in der Löslichkeit von II in I sich zeigte. Es können nun alle 3 Factoren in der Mehrzahl auftreten, die Fragmentierung der ganzen Kette I—II—III kann an verschiedenen Stellen, und an mehr als einer Stelle erfolgen und das Product kann in grössere oder kleinere, gleiche oder ungleiche Energie-

complexe übergehen. — Wir sehen also, dass wir verschiedene Arten von Productionsradicalen unterscheiden müssen:

1). einfache Radicale, welche lediglich die Antienergie solange festhalten, bis das Synergeticon sie raubt, wobei dieses die Fähigkeit hat, sich auch direct mit der Antienergie zu vereinigen, sodass also das Radical nur dazu dient, die Antienergie ohne Störung der Zellformel festzuhalten und abzugeben und so an Ort und Stelle das Product entstehen zu lassen oder vielleicht auch die Bildungszeit des Productes abzukürzen. Diese Art von Radicalen könnte im Organismus dann Anwendung finden, wenn die Productionszelle an 2 verschiedene Körperflüssigkeiten angrenzt und die Antienergie in der einen, das Synergeticon in der andern Flüssigkeit vorhanden ist, oder wenn in ein und derselben an die Zelle angrenzenden Flüssigkeit im Wechsel bald Antienergie, bald Synergeticon vorkommt, oder wenn der eine Teil des Productes an Ort und Stelle selbst durch anderweitige productive Thätigkeit gebildet wird und der andere Teil in der angrenzenden Flüssigkeit vorkommt.

Dagegen ist diese erste Art von Radicalen unbrauchbar für den Fall, dass beide Factoren des Productes, sowohl Antienergie als Synergeticon, in derselben an die Zelle angrenzenden Flüssigkeit vorkommen, weil dann die Forderung nicht erfüllt ist, dass das Product nur an Ort und Stelle entsteht, also die Zelle einen specifischen Stoffwechsel hat, und dass in den Körperflüssigkeiten, speciell im Blute, unzweckmässige und unbegrenzte Umsetzungen vermieden werden. In diesem Falle genügt den Anforderungen nur die 2. Sorte von Radicalen, die echten Fermente, mit ihrer oben geschilderten Wirksamkeit. Möglich ist auch, dass ein Radical den einen Factor des Productes aufschliesst, und ein andres Radical den andern. Doch genügt für physiologische Zwecke der einfache Fall, dass nur ein Factor, die Antienergie, aufgeschlossen wird. Es würde also der in der leblosen Chemie ziemlich allgemein gültige Satz: « Corpora non agunt, nisi fluida », für die Erklärung der biologischen Productionsthätigkeit nicht ausreichend sein, und es würde daher wenigstens für gewohnte Productionen in dem obigen Falle als Satz aufgestellt werden können: « Corpora non agunt, nisi ad fermentum adjuncta ».

Man wird aber nicht fehl gehen, wenn man den Einfluss der Lösungsmittel mit dem der Fermente in nahe Beziehung bringt. Denken wir uns ein völlig isoliertes Molekül, dargestellt durch eine Anzahl von Energieteilchen, die in der Anordnung einer kleinen Kugelschale durch eine bestimmte Summe von Affinitäten mit einander verbunden sind. Bei einer Lösung desselben, die nur möglich erscheint, wenn eine gewisse Affinität

resp. Adhäsion zum Lösungsmittel besteht, wird durch die Moleküle des Lösungsmittels nach allen Seiten ein Zug an den Energieteilchen der Kugelschale nach aussen erfolgen, der gleichmässig sein wird, wenn alle Teilchen gleiche Affinität zum Lösungsmittel besitzen und ungleichmässig im andern Falle. In beiden Fällen kann nun, wenn der Zug genügend stark ist, das Molekül gesprengt werden, natürlich aber viel leichter bei ungleichmässigem Zuge. Anders wiederum werden die Verhältnisse an der Wand eines Gefässes mit einer Lösung jener Moleküle, wo ganz besondere Beziehungen zwischen gelösten Molekülen und den Molekülen der Gefässwand in ähnlicher Weise entstehen können und durch einseitigen Zug eine isolierte Dissociation von gelösten Molekülen stattfinden kann. Ganz ähnlich, nur wirksamer und specifischer, wird sich der Einfluss der Fermente gestalten. Sie werden nicht immer die ganze Arbeit der Dissociation leisten, aber gerade durch einseitigen Zug die vielleicht ohnehin durch das Lösungsmittel gelockerten Energieteilchen der Antienergie zur völligen Trennung, oder teilweisen Aufrollung oder Umlagerung bringen und so dem Synergeticon günstige Angriffspuncte schaffen. Zum Vergleich denke man an die Thatsache, dass sich ein Ei kaum durch gleichmässigen Druck, äusserst leicht aber durch ungleichmässigen zerdrücken lässt. Die Wirkung der Fermente wird eine polare sein und vor allem in der Schaffung von Differenzen der in den verschiedenen Richtungen auf das Molekül der Antienergie wirkenden Zugkräfte bestehen. Damit stimmt auch überein, dass (nach Nasse) die fördernden und hemmenden Einflüsse sich bis zum arithmetischen Mittel gegenseitig aufheben und dass ein Teil der Fermentprocesse durch erhebliche chemische Aenderungen des flüssigen Mediums, z. B. durch starken Säurezusatz, ersetzt werden kann.

Die Wirkung der Fermente beruht auf dem Umstande, dass das Verhältnis der Summe der Affinitäten je aller zusammengehöriger Molekülcomponenten des früheren Dauerzustandes zu der Summe der Affinitäten der Molekülcomponenten des entstehenden Dauerzustandes, d. h. des Productes, nicht allein entscheidend ist, sondern dass es auch auf die für den Umsatz notwendige Energiemenge ankommt, und diese Umsatzenergie kann so gross sein, dass eine directe Vereinigung der Factoren zum Product nicht stattfinden kann.

Durch Bildung einer Zwischen- oder Uebergangsverbindung im Anschluss an ein Ferment kann aber die Umsatzenergie von der ersten

(ebenso wie die Energiemenge des Aufschliessens und Oeffnens einer Thüre weit geringer ist als die zum directen Aufreissen notwendige), und diese Differenz kann eben gerade so gross sein, dass die directe Vereinigung unterbleibt und die indirecte stattfindet.

Aehnlich wie Synthesen können auf diesem Wege auch Teilungen entstehen, und es können im circulus inversus 2 Factoren bald infolge der eigenartigen Aufrollung durch das eine Radical zum Product vereinigt, bald infolge der andersartigen Aufschliessung durch ein andres Radical wieder getrennt werden.

Da ein derartiges zweckmässiges Hin- und Herverwandeln nur bei complicierten Verbindungen in leichter Weise als möglich erscheint, so ist damit zugleich ein Moment eben für die Compliciertheit biologischer Moleküle gegeben, im Hinblick auf die Thatsache, dass sonst allgemein in der Natur jedes Ziel auf dem denkbar einfachsten Wege erreicht wird.

Wenn man die erwähnte zur Umsetzung von einer chemischen Verbindung (eines Moleküls) in eine andre notwendige Energie als Umsatzenergie oder Alterationsenergie unterscheidet von der Constitutionsenergie, d. h. von der Summe der Energieen, durch welche eine chemische Verbindung zusammengehalten wird, und wenn man diese Constitutionsenergie zerlegt in eine innre und äussre, von denen erstere gebildet wird durch die Summe der Affinitäten der Componenten des Moleküls, letztere aber geliefert wird durch Druck, Partialdruck, Concentration u. s. w., so wird man annehmen können, dass, sobald die notwendige Alterationsenergie von aussen geliefert wird, ohne weiteres alle Verbindungen entstehen können, für welche genügend Constitutionsenergie vorhanden ist; dass also sowohl Verbindungen entstehen können, die zufällig etwa gleichviel innre und gleichviel äussre Constitutionsenergie haben, wie die anfänglichen Verbindungen, als auch Verbindungen, die eine grössere innre Constitutionsenergie besitzen, als die anfänglichen Verbindungen und deshalb weniger äussre Constitutionsenergie brauchen, als auch umgekehrt Verbindungen, die zwar eine geringere innre Constitutionsenergie aufweisen, als die anfänglichen Verbindungen, die aber trotzdem beständig sind, wenn die äussre Constitutionsenergie für die anfänglichen Verbindungen im Uebermass vorhanden war und für die entstehende Verbindung gerade noch ausreicht, und wenn keine schädlichen Fernbeziehungen zu den anfänglichen oder andern chemischen Körpern vorhanden sind. Je complicierter nun die Verbindungen (Moleküle) gebaut sind, desto grösser werden die Beträge der jeweiligen Alterationsenergie, desto mehr treten schädliche Fernbeziehungen zwischen 2 fertigen Molekülen zurück,

desto mehr sinkt auch der Einfluss der innern Constitutionsenergie, da mit der Compliciertheit der Moleküle die Möglichkeit specifischer Affinitätsdifferenzen geringer wird.

Durch Fermente kann nun die Alterationsenergie geliefert werden und es können also durch sie auch relativ unbeständigere, aber noch bestehende Verbindungen entstehen.

Es können auch durch eine Reihe hinter-oder nebeneinandergeschalteter Fermente die compliciertesten Verbindungen zustande kommen. Solche Reihen von Fermenten würden sich aber nur im Anschluss an lebende Zellen entwickeln. Spontane Umwandlung zweier chemischer Körper in ein Product würde aber erfolgen, wenn die Fernbeziehungen zwischen ersteren grösser oder so gross sind, als die notwendige Alterationsenergie. Danach würde man den neuerdings betonten Unterschied zwischen exothermalen und endothermalen Fermentprocessen aufgeben können. Es wird kein principieller Unterschied zwischen einer Dissociation eines Moleküls durch Wärme und einer Dissociation durch ein Ferment zu machen sein.

Man könnte auch den Einfluss der Function der Fermente auf die Function untersuchen und sehen, ob die für die Zellformel geltenden Regeln andeutungsweise zum Theil auch für die losgelösten productiven Partialmaschinen gültig sind.

Es werden auch Einrichtungen bestehen, welche die notwendige Arbeit der Fermente möglichst klein gestalten; man hätte danach besonders zu untersuchen, ob die Körperflüssigkeiten so zusammengesetzt sind, dass in ihnen möglichst viele Paare von chemischen Körpern dicht an der Grenze der Vereinigung gehalten werden, sodass durch geringe Contactwirkung von seiten der zugehörigen Radicale die Vereinigung zustande kommt.

Wir sahen bisher, dass einmal Immunität stets auf einem völligen Fehlen von Synergiefähigkeit beruht, und dass zweitens die eigentliche Giftgewohnheit 1. Art in einer synergetischen Tragfähigkeit der Zelle resp. des Körpers gegenüber dem Gifte besteht. Wir wollen noch einen dritten Begriff fixieren, den des panenergetischen Gleichgewichtes. Warum entstehen nicht zwischen 2 gleichen Leberzellen oder Muskelzellen Synergismen bis zur Erschöpfung, obwohl doch sicher beiderseits genügend Synergiefähigkeit vorhanden ist? Oder haben die Zellen ihre besonderen Alexine? Das wäre aber eine unendliche Schraube, da man für jede Energieart besondre Schutzstoffe annehmen müsste und wiederum Schutzstoffe für die Schutzstoffe. Doch ist etwas derartiges unter 2 Bedin-

gungen auch nicht nötig, nämlich einmal der, dass die Energieformeln unter einander völlig gleich sind, und zweitens der, dass die Energieformeln zusammen mit ihrer gesammten Ein- und Ausfuhr ein quantitatives und qualitatives energetisches Optimum darstellen. Dann genügen in der That die kleinsten Entfernungen ohne trennende Scheidewände, ohne dass eine teilweise oder gänzliche Fusion zustande kommt; denn dann finden auch kinetische, d. h. ungleiche Affinitäten auf der andern Seite keinen stärkeren Freund, und müssen daher, im alten Geleise verharrend, auch auf den kurzen Ausflug zur nächsten Zelle verzichten. Dann bedingen endlich zufällige quantitative oder qualitative Verschiedenheiten einzelner Formeln keine sociale Gefahr, sondern nur eine individuelle. Allein wegen dieses panenergetischen Gleichgewichtsoptimums der Zellen gleicher Function ihre jeden geradezu frappierende Gleichheit!

Mit Zuhilfenahme dieses Begriffes kann man erklären einmal die Bildung der nach mechanischen Gesetzen angeordneten Knochenbälkchen z. B. am oberen Ende des Femur, bei der spontanen Entwicklung und nach Fracturen, indem die den Knochen bildenden und die ihn resorbierenden Zellen nur in den zwischen jenen Drucklinien liegenden Räumen gleich günstige Existenzbedingungen finden und daher sowohl ein Vordringen in die Zonen grösseren Druckes unmöglich ist, als auch andrerseits der solide Callus stets in den bestimmten Linien des geringsten Druckes sc. Widerstandes aufgelöst wird, resp. stellenweise ganz schwindet. Aehnlich erklären sich andere Eigentümlichkeiten des Knochen- und Bänderapparates. Ferner kann man obigen Begriff zur Erklärung der Entwicklung des Gefäss- und Nervensystems u. a. m. zu Hilfe nehmen und zur Deutung des Einflusses der elastischen Membranen herbeiziehen. Die schon häufig betonte Abhängigkeit der Masse und Form der Organe von der Function umfasst doch durchaus nicht den ganzen Complex der Factoren. Es erfolgt auch die Entwicklung nicht immer in der Richtung des geringsten, sondern allgemein in der des zweckmässigsten Widerstandes. Das Entscheidende ist, dass *die* Zellen, welche infolge ihres Energiebestandes und ihrer gesammten Energieein- und ausfuhr ein energetisches Optimum darstellen, gegenüber allen ihren Concurrenten

rentem Energiebestand zweier oder mehrerer verschiedener Zellarten. Insoweit als dieser Bestand bei ihnen zum Teil ein gleicher ist, muss am panenergetischen Gleichgewichte festgehalten werden; bezüglich ihres übrigen, differenten Energiebestandes ist andrerseits möglichste Differenz das geeignetste, weil diese am leichtesten jede Synergiefähigkeit ausschliesst, also wahre Immunität bedingt. So erklärt sich die Combination gerade sehr differenter Zellen zu einzelnen Geweben und in diesen wiederum wegen des panenergetischen Gleichgewichtes das zähe Festhalten an jedem einzelnen Typus ohne jeden Uebergang. Zu diesen beiden in einem gemischten Gewebe herrschenden Factoren kann sich als dritter ein einseitiger oder wechselseitiger zweckmässiger Synergismus hinzugesellen. Dieser letztere Factor wird aber die grösste Rolle spielen bei der individuellen Entwicklung, der Differenzierung der Gewebe, und einen Teil des Wunders erklären, insofern als gleiche Zellen sich gegenseitig ihre Differenzen abschleifen und differente Zellen sich umgekehrt gegenseitig in ihre Differenzen hineinschleifen. Vor allem aber haben diejenigen, die die Erkennung des specifischen Energiewechsels der einzelnen Zelle als ein wichtiges Ziel unsrer Wissenschaft erstreben, trotz aller Complicierthcit gerade in Anbetracht dieser principiellen Congruenz und Differenz ein Recht zu der Hoffnung, dass durch aufs äusserste getriebene Untersuchungen der Blut- und Lymphgefässe der einzelnen Organe in allen Phasen ihrer Thätigkeit endlich die Hauptgrundlagen einer neuen Pathologie und Therapie geschaffen werden können.

Wird nun irgend ein fertiges gemischtes Gewebe von einer Schädlichkeit getroffen, so kann entweder nur der differente Energiebestand der einen oder beider Zellarten getroffen werden, oder der gleiche Energiebestand beider Zellarten.

In beiden Fällen aber kann dadurch auch eine mittelbare Störung des für jenen gleichen Energiebestand vorher bestehenden panenergetischen Gleichgewichtes, und so ein Kampf der Zellarten untereinander entstehen. Bei Beurteilung der Entzündung und aller andern Schädigungen eines gemischten Gewebes sind diese Fälle des Ueberschreitens der normalen immunen resp. aequalen Reactionsbreite der Zellarten von Bedeutung. Danach erscheint es als möglich, dass durch irgend einen Synergismus eines Giftes mit der einen Zellart diese der nicht direct angegriffenen andern Zellart gegenüber übermächtig wird und sie zerstört. Wir sehen hier einen unmerklichen Uebergang zu den Geschwülsten aller Art, sowohl den echten, als den infectiösen, den verdrängenden und den infiltrierenden, jenen unsocialen blonden Ueberbestien, die, z. T. auf Kosten ihrer eignen

Existenz, die Schranken der Immunität und des panenergetischen Gleichgewichtes durchbrechen. Man wird nicht in jedem derartigen Falle Bacterien als Ursache finden und nach obigen Darlegungen über die unendliche Umsatzfähigkeit der Productionsradicale auch durchaus nicht in jedem Falle erwarten; aber andrerseits wird man zugeben, dass sehr wohl echte Symbiosen zwischen Körperzelle und Bacterium möglich sind, die der Zelle zum zeitweisen Vorteil gereichen und ihre Ueberwertigkeit gegenüber ihren Concurrenten bedingen.

Andrerseits wird man sagen können, dass bei primärer Unterwertigkeit von Körperzellen, z. B. von Leber- oder Milzzellen, eine chirurgische Therapie nur dann erreicht werden könnte, wenn es gelänge, in die kranke Leber kleine Stückchen gesunder Leber mit Erfolg zu transplantieren, in der Annahme, dass die normalwertigen Leberzellen ihre unterwertigen Collegen grossenteils oder ganz verdrängen und deren Function übernehmen könnten. Diese Möglichkeit könnte der Chirurgie ein unabsehbares Feld eröffnen.

Im Beginn der Individualentwicklung der symmetrischen Organismen würde man nach der 1. Teilung der Furchungszelle noch panenergetisches Gleichgewicht vor sich haben, dann würden durch Synergismus mit der differenten Umgebung (Schwere, Druck, Licht, Wärme u. s. w.) bei den ferneren Teilungen die teilweise Störung desselben und damit die ersten Zelldifferenzen entstehen und darauf durch Synergismen der Zellen untereinander diese Differenzen weiter entwickelt werden. Wenn wir so sehen, dass die Körperzellen der An- und Umgewöhnung an und durch andre Zellen ihre Differenzierung verdanken, werden wir begreifen, dass das enorm verwickelte Ineinandergreifen all dieser Partialmaschinen eines Körpers eben wegen der angestammten Anpassungsfähigkeit in leichter Weise ohne Störung möglich ist.

Man wird trotz der Betonung des principiellen Unterschiedes zwischen Immunität und Giftfestigkeit das Vorkommen von Uebergangsformen annehmen müssen. Giftfestigkeit entwickelt sich dann, wenn durch die Paraæquivalente immer von neuem Antienergie angelagert wird; Immunität dagegen dann, wenn dies aus irgend einem Grunde nicht geschieht (s. u.) Wenn jedoch nicht sogleich, sondern nach einer gewissen Zeit Antienergie von neuem in früherer Weise von den Paraæquivalenten angelagert wird, so werden wir einmal eine erworbene Immunität von entsprechender Dauer vor uns haben und ausserdem werden allmählich durch neue Synergismen die Paraæquivalente auch jene stabile Rand-

je kürzer die Zeiten vorübergehender Immunität sind. Danach wäre eine Reihe von Combinationen von Immunität und Giftfestigkeit möglich, eine Reihe, in welcher die Grössen der beiden Factoren in umgekehrtem Verhältnis steigen resp. fallen würden. Die oben bereits erwähnte vorübergehende Immunität 2. Art. (vorübergehendes Verweilen des Synergeticons in der Zelle) könnte ebenfalls allmählich durch immer neues Eintreten von Synergeticon und seinen Austritt ohne Verlust von Antienergie in eine Giftfestigkeit 2. Art übergehen. Dieselbe könnte dann entstehen, wenn die Antienergie durch Eingehen stärkerer Verbindungen mit Zellenergieen das Synergeticon abstösst, oder wenn das Synergeticon anderweitige stärkere Verbindungen eingeht. Diese vorübergehende Immunität 2. Art würde aber auch dann, wenn die Menge der Antienergie viel grösser ist, als die des Synergeticons, zu totaler Giftfestigkeit führen müssen, bevor die Zellalterationen aufhören. Echte Fermente als Synergeticon werden diese vorübergehende Immunität mit allmählich eintretender totaler Giftfestigkeit 2. Art vielleicht dann erzeugen können, wenn die Producte im wesentlichen aus Zellenergieen entstehen und in der Zelle verbleiben. Doch kann zu solchen Fällen auch Immunität 1. und 2. Art hinzutreten.

Ferner kann ein Teil der Antienergie dauernd aus der Formel verschwinden, ein Teil immer wieder von neuem bald oder später ersetzt werden.

Auch die Menge des Synergeticons kann von Einfluss sein, insofern als bei kleinen Dosen das Gift zur Antienergie wandern und die Bildung von Radicalen veranlassen kann, während bei grossen Dosen die Antienergie gewaltsam aus der Formel herausgerissen werden kann.

Dabei können Verbindungsenergieen mitgerissen und so die locale Läsion grösser und deren Ersatz, speciell die Neuaufnahme von Antienergie verzögert oder unmöglich werden. Es würde also durch hohe Dosen das Entstehen von vorübergehender oder bleibender Immunität begünstigt werden, die dann zufällig den Eindruck der Lähmung machen könnte, wie sie bei hohen Dosen häufig auftritt. Man könnte verschiedene Grade localer Läsion unterscheiden und sagen, dass je grösser dieselbe ist, desto leichter Immunität (sc. 1. Art) entsteht.

Andrerseits könnte man bei der Giftfestigkeit (1. Art. und auch 2. Art) Paraæquivalente ersten Grades unterscheiden, die direct mit der Antienergie verbunden sind, und solche 2. 3. u. s. f. Grades, die mit den Paraæquivalenten 1. 2. u. s. f. Grades in der Anordnung eines Kugelsectors verbunden sind und bei Stabilisierung des 1. Paraæquivalentes

auch in ihrer Kinese, successiv weniger, behindert werden könnten. Gestalt und Grösse dieses Sectors könnte wechseln; während des Synergismus könnte die Grösse zunehmen, in den freien Zeiten abnehmen. Man erkennt auch die Möglichkeit von Anlagerungen andrer Energieen an diesen ruhenden Kegel, dessen einzelne Glieder in der neuen Anordnung noch freie Affinitäten haben werden.

Also noch einmal : Giftfestigkeit 1. Art entsteht bei Wiederersatz der Antienergie; Giftfestigkeit 2. Art entsteht, wenn das eingetretene Synergeticon ohne die Antienergie wieder ausscheidet. Vorübergehende resp. dauernde Immunität 1. Art entsteht, wenn weder durch das umgebende flüssige Medium, noch durch intacte Productionsradicale die Antienergie dargeboten wird, oder wenn zwar Antienergie vorhanden ist, aber nach Losreissung der Paraæquivalente deren Ersatz spät oder garnicht zustande kam und so auch die Antienergie nur spät oder garnicht mehr in die Zelle aufgenommen werden konnte. Vorübergehende oder dauernde Immunität 2. Art wird entstehen, wenn das Synergeticon vorübergehend oder dauernd von der Antienergie festgehalten wird. Es kann aber vielleicht auch bei Gleichheit aller Factoren des Synergismus bald Immunität bald Giftfestigkeit entstehen, je nach dem Zustande der Zelle, ihrem Gehalt an Anpassungscapital, ihrer Thätigkeitsphase und ihrem Alter, durch jeweils verschiedene Lage und Verankerung der Paraæquivalente.

Es werden also sowohl Immunität und Giftfestigkeit 1. Art als auch Immunität und Giftfestigkeit 2. Art Gegensätze sein, die sich gegenseitig in umgekehrtem Verhältnis ausschliessen oder vermindern; und zwar keine conträren Gegensätze, wie rechts und links, von denen jeder bei allmählicher Annäherung an einen specifischen Indifferenzpunct allmählich gleich null wird und darüber hinaus ins andre Extrem übergeht, sondern complementäre Gegensätze, die gleichsam auf parallelen Linien in umgekehrtem Verhältnis neben einander ablaufen.

Die nächste Frage soll sein, ob in vivo im zeitlichem Verlaufe einer bestimmten Gewöhnung sowohl der anfängliche Typus jedes einzelnen Synergismus, als auch die Summe der anfänglichen Synergismen auch späterhin festgehalten wird, oder ob allmähliche Umwandlungen sowohl des einzelnen Typus in einen andern als auch eine Aenderung der

bleibenden Defect und dadurch können natürlich bei grosser oder häufiger Giftzufuhr alle antienergiefähigen Energieen aus allen Zellen des Körpers verschwinden. Nun besitzen aber sehr viele organische Moleküle (z. B. die Eiweissarten) eine sehr wenig differente Beziehungsfähigkeit zu andern Chemikalien, sodass man geradezu von Protoplasmagiften sprechen konnte. Eine geringe dauernde Dosis eines solchen Giftes würde also allmählich den ganzen Körper zur Auflösung bringen müssen. Die dauernde Immunität 2. Art würde den Körper mit Gift überladen. Bei allen Combinationen aber von vorübergehender Immunität 2. Art und Giftfestigkeit 2. Art könnte in der Theorie dieselbe kleine Menge Gift successiv den ganzen Organismus unaufhörlich alterieren und umgewöhnen.

Die Combinationen von vorübergehender Immunität 1. Art und Giftfestigkeit 1. Art würden umso ungünstiger sein, je länger die Zeiten der Immunität wären und je mehr überschüssige Antienergie noch in der Zelle resp. im Körper vorhanden ist, weil inzwischen durch neue Dosen immer neue Läsionen und Alterationen entstehen würden. Nun bedenke man bei all diesen Formen obendrein die Störungen des panenergetischen Gleichgewichts und in gemischten Geweben diejenigen der aequalen und immunen Reactionsbreite.

Selbst die Giftfestigkeit 1. Art würde nur unter der Bedingung wirklich zweckmässig sein können, dass durch die Radicalbildung die Giftumsetzung mindestens nicht erschwert wird, (in diesem Falle würde von aller antiergiefähigen Energie nur immer die antiergiefähigste gefährdet bleiben), womöglich aber erleichtert wird. Ist dies nun thatsächlich möglich? Günstig wäre einmal eine dauernde periphere Lage (s. u.), ferner in unsrer Annahme die freie Stellung an der Spitze des stabilen Energiekegels. Ferner wird bei Beginn des Synergismus unter den Verbindungsenergieen der Antienergie eine Scheidung eintreten; es werden diejenigen, welche wenig Affinität zur Antienergie besitzen und von dem Synergeticon am stärksten abgestossen werden, zuerst abgetrennt werden; dagegen werden diejenigen, welche die relativ höchste Affinität zur Antienergie besitzen und von dem Synergeticon am wenigsten abgestossen werden, am längsten mit der Antienergie verbunden bleiben und sich zu den Paraæquivalenten entwickeln. Mithin käme es nicht nur auf die chemische Eigenart der Antienergie an, sondern wesentlich auf die Art der Paraæquivalente. Das Synergeticon wird von diesen unter sonst gleichen Bedingungen die Antienergie umso leichter lösen, je mehr in der Verwandtschafts- oder electrochemischen Spannungsreihe seine Entfernung von der Antienergie die Entfernung der jeweiligen Paraæquivalente von

der Antienergie überwiegt. Doch werden im einzelnen auch die Concentrationsverhältnisse einen grossen Einfluss haben, sodass vielleicht unterhalb einer bestimmten Concentration das Synergeticon die Antienergie nur in eine diaergetische Richtungsstellung bringt. Ferner werden die constitutiven Verhältnisse von Bedeutung sein, besonders die Valenz, d. h. die Fähigkeit, Seitenketten zu bilden. (Wird das Synergeticon durch einen Complex von Energiearten dargestellt, so wird das Molekül derselben durch den Synergismus umgeformt und geteilt werden können und man würde dann jeden Teil besonders zu verfolgen haben.)

Jedenfalls ersehen wir aus diesen Ueberlegungen, dass bei Giftfestigkeit 1. Art höchstwahrscheinlich gerade durch Stabilisierung der Paraæquivalente der Process der Productbildung leichter und schnellerverläuft.

Mit Ausnahme der daueruden Immunität 1. Art werden sich infolge der Radicalbildung alle Typen 1. Art mehr nach der reinen Giftfestigkeit verschieben können, andrerseits wiederum infolge eventuell allmählich schwindenden Ersatzes der Antienergie nach der dauernden Immunität 1. Art. Aehnlich werden mit Ausnahme der dauernden Immunität 2. Art alle Typen 2. Art nach den Extremen verschoben werden können.

Damit kann man aber auch die Art der zeitlichen Verschiebungen in der gesammten Zusammsetzung eines bestimmten Giftsynergismus in seinem Verlaufe bei dauernd gleicher Giftdosis verstehen. Alle Typen werden vor allem gegenüber der Giftfestigkeit 1. Art zurücktreten, weil diese allein trotz partieller Ausbildung totalen Schutz gewähren kann. Und unter den einzelnen Anteilen dieser Giftfestigkeit 1. Art werden diejenigen bevorzugt werden, die das Product am leichtesten und schnellsten bilden, die die Stabilität der Paraæquivalente am schnellsten erlangen, die die Antienergie am leichtesten abgeben (auch bei geringer Concentration). Man sieht aber ein, dass am Ende der Entwicklung einer Giftgewöhnung nur stabile, gesättigte und deshalb nunmehr ungiftige Producte gebildet werden, weil unter allen Antienergieen nur diejenigen mit stärkster Affinität die Ausbildung der definitiven Radicale veranlassen. Also noch einmal : Unter den Verbindungsenergieen der Antienergie entwickeln sich die, welche dem Synergeticon an Affinität am nächsten kommen, zu Paraæquivalenten; unter den verschiednen Arten von Teilsynergismen sind aber diejenigen mit relativ schwächsten Paraæquivalenten bevorzugt.

Ferner kann aber noch nachträglich durch alle die Kräftebeziehungen, die im vielzelligen Körper das panenergetische Gleichgewicht und die Zell-Typen eines gemischten Gewebes constant erhalten, wiederum ein

Teil der übrigen Arten von Synergismen, auch dauernde Immunitäten der 1. und 2. Art, zu Gunsten der Giftfestigkeit 1. Art verschwinden und auch unter den Anteilen dieser letzteren wiederum eine Auswahl stattfinden, sodass die fertige Gewohnheit nur durch einen oder wenige äusserst zweckmässige, scheinbar vermöge einer prästabilierten Harmonie entstandene Typen von Synergismen repräsentiert wird. Nun werden aber auch zugleich mit dieser Auslese der Synergismen und der Productionsradicale die Zellalterationen abnehmen, sodass also diese z. T. auf Synergismen beruhen, die später als überflüssig nicht weiter entwickelt werden. Die Giftfestigkeit 1. Art kann deshalb so günstig wirken, weil sie möglichst wenig ruhende Synergiefähigkeit in kinetische umsetzt. Natürlich wird aber auch, nicht nur bei verschieden grossen Giftdosen, sondern auch bei verschiedener Applicationsstelle des Giftes die Entwicklung, Localisation und Ausdehnung der Giftfestigkeit 1. Art eine jeweils andere sein müssen. Es wird also mithin jener Hauptsatz (Ehrlich), dass sowohl Giftwirkung als Schutzwirkung durch dieselben Teile des lebenden Moleküls bedingt werden, eine Einschränkung erfahren müssen dahin, dass die Schutzwirkung sich nur aus einem Teile der Giftwirkung entwickelt und zwar aus dem zweckmässigsten und relativ unschuldigsten (s. u.) Teile. Bei Aufhören der Giftdosen kann aber selbst dieser Teil vielleicht zur Norm zurückkehren. Im vielzelligen Körper kann es nun sehr wohl vorkommen, dass bei kleinen Giftdosen nur die Antienergie äusserst hochstehender Zellen vermöge relativ höchster Antiergiefähigkeit in Synergismus mit dem Gifte kommt, dass dadurch schwere allgemeine Störungen entstehen und eine glatte Gewohnheit schlecht zustande kommt; dass dagegen bei höheren Giftdosen auch Antienergie weniger differenter Zellen [oder auch weniger functionswichtige Antienergie derselben Zellen] ergriffen wird, und dass nach Ausbildung der Paraæquivalente in diesen Zellen nun die Antienergie derselben leichter abgegeben wird, als die der hochstehenden Zellen, dass sich also durch die Gewöhnung die Verhältnisse der Antiergiefähigkeit verschieben können; dass mithin bei höheren Giftdosen sich unter Umständen eine leichtere Giftfestigkeit erzielen lässt, als bei niedrigen Dosen.

Trotzdem soll natürlich nicht das dauernde Vorkommen andrer Synergismustypen neben der Giftfestigkeit 1. Art geleugnet werden.

Man sieht aber ferner, dass diejenigen Gifte, welche auch in kleinsten Mengen sehr deletär wirken, wahrscheinlich nur zu einem kleinen Teile von Energien weniger Zellen Affinität haben, also eine beschränkte Synergiefähigkeit besitzen.

Die zwischen den Zellen eines Organismus bestehenden Immunitäts- und Gleichgewichtsbeziehungen werden auch zwischen Zellen und flüssigen Medien, z. B. zwischen Zellen und Blutflüssigkeit vorhanden sein, wenn auch in etwas andrer Form. Und dazu werden dann wiederum zweckmässige Synergismen treten. Diese Immunitäts- und Gleichgewichtsverhältnisse werden aber in allen Blutgefässbezirken resp. Organen ganz besondere sein. Die Menge einer bestimmten Energieart in einer Blutprobe wird aber nichts über die ganze in einer bestimmten Zeit die Blutflüssigkeit passierende Menge der betreffenden Energieart aussagen. Letztere wird nicht nur durch den Bestand, sondern auch durch Ab- und Zufuhr bestimmt.

Die bei activer Immunisierung entstehenden Antitoxine sind wahrscheinlich ein Product von Zellen, da sie vorher nicht im Blute sind. Wie ist aber ihr Auftreten im Blute nach unserem Schema zu erklären, wie der hochgradig specifische Character derselben? Warum hört der Synergismus mit der Productbildung aus letztem Toxinmolekül mit seiner Antienergie nicht auf? Die Erklärung könnte darin liegen, dass, wie es ja ganz selbstverständlich ist, die Antienergie selbst ein Product von Radicaleu ist, vielleicht das Endproduct einer Reihe hintereinandergeschalteter Radicale; dass durch immer neue Losreissung der Antienergie von ihrem Adhäsionsradical die ganze Productionsreihe in raschere Thätigkeit kommt, und später, wenn der locale Bedarf an Antienergie wieder sinkt, nicht nur jenes Adhäsionsradical gesättigt wird, sondern vermöge Beharrung der Ueberproduction nun Antienergie ins Blut geworfen wird. Die Antienergie ihrerseits kann das Zwischen- oder Endproduct einer normalen Productionsreihe sein, die aber unter normalen Verhältnissen ihr Product nicht ans Blut, sondern vielleicht an irgend ein Secret abgiebt und erst bei Auftreten der Toxine im Blute eine andere Richtung und eventuelle Unterbrechung ihrer Thätigkeit erfährt; oder die Antienergie kann vorher als stabiles Glied einer Zelle anderen, nicht productiven Functionen gedient haben. Man erkennt aber, dass die drüsigen Organe wegen ihrer Fähigkeit zu Massenproductionen im Wettbewerb mit andern Organen besonders leicht die Lieferung der Antitoxine übernehmen können, sobald in ihnen eine zwar bis dahin nicht nach dem Blute gerichtete, aber ein passendes End- oder Zwischenproduct liefernde Productionsreihe vorhanden ist.

Also die erste Bedingung für das Auftreten von Antitoxinen im Blute ist locale Ueberproduction. Sobald in den Bezirken des Organismus, die vermöge ihrer Beschaffenheit für die Antitoxinbildung in Frage kommen,

der locale Bedarf gedeckt ist, also die ganze Toxinmenge mit zugehörigen Antienergieen zu Producten vereinigt ist, kommen daselbst alle Synergismen in Wegfall, die keine Ueberproduction von Antienergie gestatten; und unter denen, die Ueberproduction gestatten, sind die schnellsten und zweckmässigsten bevorzugt.

Eine weitere Bedingung für das Auftreten von Antitoxinen im Blute ist die, dass letztere zu andern Energieen des Organismus möglichst wenig Affinität besitzen. Die Zukunft wird zeigen, inwieweit wirklich hierin eine prästabilierte Harmonie vorhanden ist, ob also schon von Anfang an nur solche Antitoxine aus den Bildungsstätten exportiert werden, die lediglich zum Toxin Affinität besitzen, oder ob die nachweisbaren Antitoxine wiederum nur eine Auslese darstellen unter und vor solchen, die nicht nur zum Toxin Affinität besitzen, sondern auch sonst Umsetzungen erfahren. Das letztere erscheint als das Wahrscheinlichere und wird mindestens in vielen Fällen zutreffen. Vielleicht wird überhaupt bei jeder Vergiftung eine gewisse Menge von Antienergieen ins Blut geworfen und ist in diesem nur deshalb nicht nachweisbar, weil die Production der Antienergieen zu gering und so wenig einheitlich ist und weil dieselben mit andern Bestandteilen des Organismus selbst Umsetzungen erfahren. Je specifischer oder electiver aber ein Gift in einem Organismus wirkt, um so eher wird eine einseitige Production stattfinden und umso wahrscheinlicher werden unter diesen Producten einige sein, gegen die der übrige Organismus immun ist.

Man wird vielleicht durch spätere Versuche feststellen können, wieviel von den Antitoxinen durch schädliche Umsetzungen im Blute selbst oder mit andern Zellenergieen verloren geht und ob dadurch erhebliche Alterationen der betreffenden Zellen bedingt werden.

So selbstverständlich es ist, dass sich gerade *die* Antitoxine im Blute ansammeln, welche dem übrigen Organismus gegenüber immun sind, so ungewiss muss es bleiben, ob und wie ein eventuelles Verlustconto der producierten Antitoxine allmählich verringert werden kann; ob im Organismus Schutzeinrichtungen vorhanden sind, welche eine schädliche Ueberproduction nicht nur durch Bildung von zugehörigen Gegenradicalen weniger fühlbar machen, sondern auf directem Wege verhindern; oder ob nur durch Vererbung und durch die oben berührten Energiewechselbeziehungen der Zellen untereinander bei der Individualentwicklung die Möglichkeit, dass der Organismus durch Autoantitoxication, durch Selbstvergiftung der von ihm selbst producierten Antitoxine, erheblichen Schaden erleidet, auf ein Minimum herabgesetzt ist, ob insbesondere

der Organismus seinen eigenen specifischen chemischen Körpern gegenüber im wesentlichen immun oder giftfest ist.

Die fertig ausgebildete Blutantitoxinfestigkeit stellt eine sehr günstige Form der Giftfestigkeit I. Art dar, vor allem insofern, als sie alle übrigen Typen von Synergismen zwischen Toxin und Zellen in hohem Masse ausschliesst. Natürlich ist aber der Schutz kein durchaus universeller, sondern genügt nur unter normalen Verhältnissen. Sobald man die Toxine in ein giftempfindliches, aber nicht giftfestes Centralnervensystem direct einspritzt, werden die im Blute kreisenden Antitoxine schwere Alterationen nicht verhindern können.

(Fortsetzung folgt.)

Freiburg i. Schlesien, Januar 1902.

Arbeit aus dem Pharmacologischen Institut zu München.

Ueber die Wirkung der Mucilaginosa

von

H. v. TAPPEINER.

Schleimige Mittel, insbesondere Stärke, Gummi und Pflanzenschleim, finden wir in der Therapie angewandt seit den ältesten Zeiten. Zumal in der älteren Medizin, und beim Volke spielen sie bei Darm- und Brustkatarrhen, nach Vergiftungen mit ätzenden und scharfen Stoffen und bei Entzündungen der äusseren Haut eine grosse Rolle.

In den Lehrbüchern der Arzneimittellehre werden sie wegen dieser Anwendung in einem eigenen Abschnitte abgehandelt und ihre Wirkung als deckend, einhüllend, erweichend bezeichnet, ohne dass hierfür indess experimentelle Belege beigebracht werden. So weit ich ermitteln konnte, ist nur im Grundrisse der Arzneimittellehre I. Auflage von Schmiedeberg, S. 103, ein hierhergehöriger Versuch beschrieben, den ich im Wortlaute nebst den sich daran knüpfenden allgemeinen Bemerkungen anführe, da mir letztere den bisherigen Stand unserer pharmakologischen Kenntnisse über diese Gruppe von Arzneimitteln in präcisester Form wiederzugeben scheinen :

« Sie (die colloïden Pflanzenstoffe) vermögen vor allen Dingen den scharfen, namentlich sauren Geschmack vieler Substanzen zu mildern, gleichsam einzuhüllen, obwohl sie selbst ganz geschmacklos sind. Bei gleichem Säuregehalt schmeckt eine

mit genügender Sicherheit annehmen, dass alle unverdaulichen colloiden Substanzen, namentlich Gummi und Pflanzenschleim, nicht nur selber längere Zeit im Darmkanal verweilen, sondern auch die Resorption anderer Stoffe zu verzögern im Stande sind. Infolge dessen können die Nahrungsmittel, wenn sie zu lange im Magen und Darmkanal zurückgehalten werden, Gährungen und abnorme Zersetzungen erleiden, und zu Gesundheitsstörungen Veranlassung geben. Man kann aber diesen Einfluss des Gummis, Pflanzenschleims und ähnlicher Colloide auf die Resorption anderer Substanzen mit Vorteil bei der Herstellung solcher Arzneiformen benutzen, deren wirksame Bestandtheile in den Darm überzugehen bestimmt sind, aber schon im Magen leicht resorbiert werden. »

In den letzten Jahren sind im Münchener pharmakologischen Institute eine Reihe von Arbeiten über die Pharmakodynamik der Mucilaginosa ausgeführt worden. Da dieselben zumeist in Form von Dissertationen erschienen sind und mehrere derselben in dem hierüber erschienenen kurzen Referate(1) noch nicht berücksichtigt werden konnten, so dürfte eine ausführlichere Zusammenfassung unter Angabe der Versuchsbelege wohl nicht für überflüssig gehalten werden.

I. — Beeinflussung der örtlichen Wirkung von Arzneimitteln durch Mucilaginosa.

A) Verminderung der Erregbarkeit und der unmittelbaren Erregung motorischer Nerven durch Salze bei Gegenwart von Mucilaginosa(2).

1. Bettet man das centrale Stück des Nerven eines Froschschenkels zwischen Wattebäusche ein, welche mit der Lösung eines Haloidsalzes getränkt sind, wobei das Muskelende durch Bäusche von physiologischer Kochsalzlösung vor Vertrocknung geschützt ist und prüft man von Zeit zu Zeit die Erregbarkeit, indem man den Nerven an seinem centralen Ende mit Vorsicht über die Electroden eines Inductionsapparates legt und den Rollenabstand ermittelt, bei welchem eben noch deutliche Zuckungen der Muskeln des Unterschenkels erfolgen, so findet man, dass diese Erregbarkeit zuerst eine kleine Zunahme erfährt, dann aber allmählig abnimmt bis auf Null. Die Raschheit mit der letzteres geschieht hängt von der chemischen Beschaffenheit des Salzes, und von

Salzlösungen Mucilaginosa hinzu, natürlich ohne die Concentrationsverhältnisse zu ändern, so bemerkt man, dass das *anfängliche Steigen der Erregbarkeit geringer ausfällt und das folgende Sinken langsamer sich vollzieht,* namentlich in den späteren Zeiten.

Die Versuche wurden als Parallelversuche immer in der Weise angestellt, dass die beiden Versuchsschenkel demselben Tiere entnommen waren, der eine in Salzlösung + Mucilaginosum, der andere in Salzlösung allein lag. Die verwendeten Salzlösungen waren molekulare, d. h. sie enthielten im Liter das Molekulargewicht des Salzes oder einen Bruchtheil desselben in Grammen.

CHLORNATRIUMLÖSUNGEN.

Versuch 1.

Halbmolekulare Lösung (2,92 °/o ClNa)		Halbmolekulare Lösung (2,92 °/o ClNa) + 5,85 °/o Gummi arabicum	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit.	Rollenabstand cm.
3 h. 5′ Präparat eingelegt	23	3 h. 8′ Präparat eingelegt	24 1/2
3 h. 10′	24	3 h. 13′	24 1/2
3 h. 15′	24 1/2	3 h. 18′	25
3 h. 20′	25	3 h. 23′	25
3 h. 25′	24	3 h. 28′	25 1/2
3 h. 30′	24	3 h. 33′	25
3 h. 35′	23 1/2	3 h. 38′	24
3 h. 40′	23	3 h. 43′	23 1/2
3 h. 45′	22 1/2	3 h. 48′	23
3 h. 50′	22	3 h. 53′	23
3 h. 55′	21	3 h. 58′	22 1/2
4 h.	20 1/2	4 h. 3′	22
4 h. 5′	20	4 h. 8′	21 1/2
4 h. 10′	19 1/2	4 h. 13′	20 1/2
4 h. 15′	18 1/2	4 h. 18′	20
4 h. 20′	18	4 h. 23′	20
4 h. 25′	17 1/2	4 h. 28′	20
4 h. 30′	17	4 h. 33′	19 1/2
4 h. 35′	16 1/2	4 h. 38′	19
4 h. 40′	16 1/2	4 h. 43′	18 1/2
4 h. 45′	16 1/2	4 h. 48′	18 1/2
4 h. 50′	16	4 h. 53′	18
4 h. 55′	16	4 h. 58′	18
5 h.	15 1/2	5 h. 3′	18
5 h. 5′	15 1/2	5 h. 8′	18
5 h. 10′	15	5 h. 13′	17 1/2
5 h. 15′	15	5 h. 18′	17
5 h. 20′	15	5 h. 23′	17

Halbmolekulare Lösung (2,92 % ClNa)		Halbmolekulare Lösung (2,92 % ClNa) + 5,85 % Gummi arabicum	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit.	Rollenabstand cm.
5 h. 25′	14 1/2	5 h. 28′	17
5 h. 30′	14	5 h. 33′	16 1/2
5 h. 35′	14	5 h. 38′	16 1/2
5 h. 40′	13 1/2	5 h. 43′	16

Versuch 2.

Aequimolekulare Lösung (5,85 % ClNa)		Aequimolekulare Lösung (5,85 % ClNa) + 11,7 % Gummi arabicum	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit.	Rollenabstand cm.
3 h. Präparat eingelegt	24	3 h. 3′ Präparat eingelegt	24
3 h. 5′	25	3 h. 8′	24 1/2
3 h. 10′	25 1/2	3 h. 13′	24 1/2
3 h. 15′	26	3 h. 18′	25
3 h. 20′	26 1/2	3 h. 23′	25
3 h. 25′	26	3 h. 28′	24 1/2
3 h. 30′	25	3 h. 33′	23 1/2
3 h. 35′	24	3 h. 38′	23
3 h. 40′	23	3 h. 43′	22 1/2
3 h. 45′	22	3 h. 48′	21 1/2
3 h. 50′	20	3 h. 53′	21
3 h. 55′	19 1/2	3 h. 58′	20
4 h.	19	4 h. 3′	19 1/2
4 h. 5′	19	4 h. 8′	19
4 h. 10′	18 1/2	4 h. 13′	18 1/2
4 h. 15′	18	4 h. 18′	18
4 h. 20′	17 1/2	4 h. 23′	17 1/2
4 h. 25′	17	4 h. 28′	17 1/2
4 h. 30′	16	4 h. 33′	17
4 h. 35′	15 1/2	4 h. 38′	16 1/2
4 h. 40′	15 1/2	4 h. 43′	16 1/2
4 h. 45′	15	4 h. 48′	16 1/2
4 h. 50′	15	4 h. 53′	16
4 h. 55′	14 1/2	4 h. 58′	16
5 h.	14 1/2	5 h. 3′	16
5 h. 5′	13	5 h. 8′	16
5 h. 10′	13	5 h. 13′	15 1/2
5 h. 15′	12 1/2	5 h. 18′	15 1/2
5 h. 20′	12 1/2	5 h. 23′	15
5 h. 25′	12	5 h. 28′	15

Chlorkaliumlösungen.

schädigen, d. h. dessen Erregbarkeit nach ganz kurz dauernder Erhöhung sehr rasch auf Null herabsetzen. Ein solches Salz ist z. B. Chlorkalium.

Versuch 3.

1/16 molekulare Lösung (0,46 % ClK)		desgl. + 10 % Gummi arabicum	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit.	Rollenabstand cm.
2 h. 48′ Präparat eingelegt	24	2 h. 45′ Präparat eingelegt	24
2 h. 53′	22	2 h. 50′	18
2 h. 58′	16	2 h. 55′	18
3 h. 3′	15	3 h.	16
3 h. 8′	11	3 h. 5′	14
3 h. 13′	0	3 h. 10′	13
3 h. 18′	0	3 h. 15′	12
		3 h. 20′	11
		3 h. 25′	11
		3 h. 30′	10

Versuch 4.

1/16 molekulare Lösung (0,46 % ClNa)		desgl. + 5 % Gummi arabicum	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit.	Rollenabstand cm.
11 h. 15′ Präparat eingelegt	19	11 h. 8′ Präparat eingelegt	
11 h. 20′	19	11 h. 13′	21
11 h. 25′	14	11 h. 18′	17
11 h. 30′	13	11 h. 23′	15
11 h. 35′	10	11 h. 28′	11
11 h. 40′	9	11 h. 33′	9
11 h. 45′	6	11 h. 38′	6
11 h. 50′	0	11 h. 43′	5
		11 h. 48′	4
		11 h. 53′	4
		11 h. 58′	3

Versuch 5.

0,46 % ClK		desgl. + 2 1/2 % Gummi arabicum	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit.	Rollenabstand cm.
3 h. 10′ Präparat eingelegt		3 h. 12′ Präparat eingelegt	
3 h. 15′	22	3 h. 17′	22
3 h. 20′	18	3 h. 22′	19
3 h. 25′	14	3 h. 27′	16
3 h. 30′	13	3 h. 32′	13
3 h. 35′	11	3 h. 37′	11
3 h. 40′	3	3 h. 42′	8
3 h. 45′	0	3 h. 47′	2
		3 h. 52′	1
		3 h. 57′	0

Während in Chlorkaliumlösung allein die Erregbarkeit des Nerven bereits nach 25 Minuten erloschen ist, ist sie bei Gegenwart von 10 % Gummi zur selben Zeit noch gleich 13 cm. Rollenabstand, also noch nicht auf die Hälfte der normalen gesunken. Selbst der geringe Zusatz von 2 1/2 % Gummi vermochte das Erlöschen der Erregbarkeit noch um 10′ hinauszuschieben.

Die gleichen Ergebnisse lieferten die Versuche mit anderen Mucilaginosa wie Stärkekleister und Maceratum Rad. Althaeae.

Versuch 6.

0,46 % ClK		0,46 % ClK + 10 % verkleisterte Stärke	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit.	Rollenabstand cm.
3 h. 15′ Präparat eingelegt	22	3 h. 15′ Präparat eingelegt	22
3 h. 20′	18	3 h. 20′	19
3 h. 25′	16	3 h. 25′	18
3 h. 30′	10	3 h. 30′	16
3 h. 35′	8	3 h. 35′	15
3 h. 40′	4	3 h. 40′	13
3 h. 45′	0	3 h. 45′	11
		3 h. 50′	10
		3 h. 55′	10
		4 h.	9

Versuch 7.

0,46 % ClK		0,46 % ClK + 5 % Stärke	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit.	Rollenabstand cm.
3 h. 20′ Präparat eingelegt	24	3 h. 20′ Präparat eingelegt	24
3 h. 25′	23	3 h. 25′	23
3 h. 30′	16	3 h. 30′	17
3 h. 35′	14	3 h. 35′	14
3 h. 40′	12	3 h. 40′	9
3 h. 45′	11	3 h. 45′	6
3 h. 50′	0	3 h. 50′	2
		3 h. 55′	2
		4 h.	1
		4 h. 5′	0

Versuch 8.

0,46 % ClK		0,46 % ClK in Althaeaschleim 10 : 100	
Zeit.	Rollenabstand cm.	Zeit.	Rollenabstand cm.

Zeit.	Rollenabstand cm.
3 h. 30′	6
3 h. 35′	5
3 h. 40′	4
3 h. 45′	4
3 h. 50′	2
3 h. 55′	0

2. Ausser den beschriebenen Veränderungen der Erregbarkeit, beobachtet man beim Einlegen des Froschschenkelnerven in Salzlösungen passender Concentration bekanntlich auch direkte Erregungserscheinungen. Die zugehörigen Muskeln geraten alsbald in fibrilläre und sodann in lebhafte, tetanische Zuckungen und kommen erst wieder zur Ruhe, wenn die Erregbarkeit durch den Einfluss der Lösung unter die normale gesunken ist. Diese direkte Reizung der Nerven durch Salzlösung wird von Mucilaginosa in sehr auffälliger Weise gehemmt. Die Versuchsanordnung war dieselbe wie vorhin, das centrale Ende lag in dem Bäuschchen mit concentrirter Kochsalzlösung eingebettet, das Muskelende in solchem mit physiologischer Kochsalzlösung. Die Erregbarkeit wurde nur in längeren Zwischenräumen unter kurzdauerndem Herausheben des centralen Nervenendes geprüft.

Versuch 9.

Halbmolekulare Kochsalzlösung (2,92% ClNa)		desgl. + 5,80% Gummi arabicum	
Zeit.		Zeit.	
3 h.	Präparat eingelegt.	3 h.	Präparat eingelegt.
3 h. 15′	Schwache Zuckungen in der Wadenmuskulatur.	3 h. 15′	Ruhe.
3 h. 20′	Zuckungen in der III. Zehe.	3 h. 20′	desgl.
3 h. 22′	Mehrmals tonische Zuckungen in der Wadenmuskulatur.	3 h. 22′	»
3 h. 26′	Clonische Zuckungen in der ganzen Extremität.	3 h. 26′	»
3 h. 30′	Zuckungen in der Wadenmuskulatur.	3 h. 30′	»
3 h. 43′	Schwache Zuckungen in der Wadenmuskulatur.	3 h. 43′	»
4 h. 10′	Es ist keine Zuckung mehr erfolgt.	4 h. 10′	»

Versuch 10.

Molekulare Kochsalzlösung (5,85% ClNa) desgl. + 10,8% Gummi arabicum

Molekulare Kochsalzlösung (5,85 % ClNa) Zeit.	Rollenabst. cm.	dergl. + 10 % Gummi arabicum Zeit.	Rollenabst. cm.
4 h. 56' Zuckung in der Wadenmuskulatur.		4 h. 56' —	
4 h. 57' Tonische Zuckung in den Zehen u. Wadenmuskeln.		4 h. 47' —	
5 h.	25	5 h.	23
5 h. 10' Zuckungen in d. Zehen.		5 h. 10' —	
5 h. 21' Ruhe.		5 h. 21' Schwache Zuckung in d. Zehen u. Fussmuskulatur sonst immer Ruhe.	
5 h. 30' Tonische Zuckungen in der Wadenmuskulatur (20 Sekunden dauernd).		5 h. 30' —	
5 h. 43' Zuckungen in d. Wadenmuskulatur.		5 h. 43' —	
5 h. 50'	19 1/2	5 h. 50' —	21 1/2
6 h. 10' Schluss. Es ist keine Zuckung mehr erfolgt.		6 h. 10'	

In gleicher Weise verliefen die Versuche mit dreiprocentigem Stärkekleister und Althaeaschleim 5—10 : 100.

Versuch 11.

Zeit.	Rollenabst. cm.	Zeit.	Rollenabst. cm.
10 h. 20' Präparat eingelegt.		10 h. 50' Präparat eingelegt.	
10 h. 55'	24	10 h. 55'	24
11 h. Zuckungen in d. Wadenmuskulatur.		11 h. Ruhe.	
11 h. 2' Zuckungen in den Zehen, energ. krampfhafte Zuckungen in d. Wadenmuskulatur.		11 h. 2' »	
11 h. 5' bis 11 h. 20' Heftige, anhaltende clon. Zuckungen in d. ganzen Extremität.		11 h. 5' »	
		11 h. 8' Erste schwache Zuckung in d. Zehen.	
11 h. 22' bis 11 h. 25' clon. Zuckungen in d. Wadenmuskulat.		11 h. 20' Zuckungen i. d. Wadenmuskulatur.	

Versuch 12.

5,85 % Kochsalzlösung.

Zeit.		Rollenabst. cm.
11 h.	Präparat eingelegt	
11 h. 5'		26
11 h. 15'		24
11 h. 21'	Zuckungen i. d. Zehen u. i. d. Fussmuskulatur.	
11 h. 28'	Zuckungen i. d. Waden-muskulatur.	
11 h. 29'	Ruhe.	
11 h. 30'		23
11 h. 34' bis 11 h. 36'	Tonische Zuckungen i. d. Zehen und Waden.	
11 h. 40'	Tonische Zuckungen i. d. Extremität	20
11 h. 50'		19
12 h.		17
12 h. 20'	Es ist keine Zuckung mehr erfolgt.	14

desgl. + Althaeaschleim 1 : 10.

Zeit.		Rollenabst. cm.
11 h.	Präparat eingelegt.	
11 h. 3'		25
11 h. 15'		25
11 h 21'	Ruhe.	
11 h. 28'	Ruhe.	
11 h. 29'	Kleine Zehe zuckt.	
11 h. 30'		24 1/2
11 h. 34'	» » »	
11 h. 40'		24
11 h. 44'		
11 h. 50'		23
12 h.		21 1/2
12 h. 20'		18

B) Verminderung der Erregbarkeit sensibler Nerven bei Gegenwart von Mucilaginosa.

1. *Versuche an Reflexfröschen.* — Auch die Erregung sensibler Nerven durch chemische Agentien wird durch Mucilaginosa verzögert und gemildert. Man erkennt dies am einfachsten an Fröschen, welche decapitirt aufgehängt werden, während die Zehen einer Hinterpfote in eine chemische Lösung z. B. 0,1 % Salzsäure tauchen. Hierbei erfolgt bekanntlich nach wenigen Sekunden Zuckung, Herausheben des eingetauchten Beines und sonstige lebhafte Reflexbewegungen. Befindet sich in der Lösung aber ein Mucilaginosum (2 1/2—10 % Gummi), so tritt das Herausheben des Beines erst nach viel längerer Zeit (30—100 Sekunden) oder auch gar nicht ein. Das Experiment eignet sich sehr gut als Vorlesungsversuch. Aehnlich ist es bei Anwendung von Kochsalz und Senfoel.

0,1 % HCl.	0,1 % HCl + 5 % Gummi.
Zuckung links nach 6 Sekunden.	Zuckung links nach 90 Sekunden.
» rechts » 6 »	» rechts » 90 »
» links » 6 »	» links » 90 »
» rechts » 6 »	» rechts » 90 »
0,1 % HCl.	0,1 % + 10 % Gummi.
Zuckung rechts nach 8 Sekunden.	Zuckung links nach 100 Sekunden.
» links » 8 »	» rechts » 100 »
0,1 % Essigsäure.	0,1 % Essigsäure + 2 1/2 % Gummi.
Zuckung rechts nach 10 Sekunden.	Zuckung rechts nach 22 Sekunden.
» links » 10 »	» links » 22 »
0,1 % Essigsäure.	0,1 % Essigsäure + 5 % Gummi.
Zuckung rechts nach 12 Sekunden.	Zuckung links nach 35 Sekunden.
» links » 12 »	» rechts » 35 »

Kochsalz.

Frosch dekapitirt. Grosse Zehe taucht ein in:

12 % ClNa-Lösung.	12 % ClNa-Lösung + 5 % Gummi.
Linke Zehe zuckt nach 6 Sekunden	Linke Zehe zuckt nach 12 Sekunden.
Rechte » » » 6 »	Rechte » » » 12 »
Zuckung nach 6 »	Zuckung nach 12 »
Hebung » 6 »	Hebung » 20 »

Frosch unverschrt.

10 % ClNa-Lösung.	10 % ClNa-Lösung + 5 % Gummi.
Linker Schenkel zuckt nach 30 Sek.	Linker Schenkel zuckt nach 90 Sek.
Rechter » » » 30 »	Rechter » » » 90 »

Senfoel.

Frosch dekapitirt.

2 Tropfen Ol. Sinapis auf 100 Wasser.

50 c.c. dieser Mischung + 50 c.c. Aqua.	50 c.c. dieser Mischung + 50 c.c. Mucilag. 5 : 100.
Linker Schenkel zuckt nach 6 Sek.	Linker Schenkel zuckt nach 20 Sek.
Rechter » » » 6 »	Rechter » » » 20 »

Frosch dekapitirt.

1 Tropfen Ol. Sinapis auf 100 Wasser.

50 c.c. dieser Mischung + 50 c.c. Aqua dest.	50 c.c. dieser Mischung + 50 c.c. Mucilag. 10 : 100.
Zuckung links nach 16 Sek.	Zuckung links nach 34 Sek.
» rechts » 16 »	» rechts » 34 »

Die gleichmässige Verteilung des Senfoels im Wasser geschah durch kräftiges Schütteln und Verreibung von Senfoel mit Talk und nachherigem Filtrieren.

2. *Die Wirkung der Mucilaginosa bei Reizung künstlich gesetzter Wunden.* Sie wurde nach der Methode von GRÜTZNER(1) geprüft. Man bringt mittels eines mit passender Führung versehenen Rasiermessers gleichmässig grosse schräge (damit die Wundränder genügend klaffen) und nicht zu tiefe (damit keine zu starke Blutung eintritt) Wunden auf der Dorsalseite des Armes an, und dann wird die Lösung der Versuchsperson bei verbundenen Augen mit einem feinen Haarpinsel aufgetragen und Zeit und Art der Reaktion (der Empfindung) notirt. Dann wird mit warmer, physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und abgetrocknet und ein neuer Versuch kann beginnen. Es wurden Salze, Säuren und Senfoel für sich und bei Gegenwart eines Mucilaginosum geprüft. Als solches diente Gummi arabicum, da die früheren Versuche keinen Unterschied gegenüber andern Schleimstoffen ergeben hatten.

1. SALZE.

5,84 % ClNa in Wasser (1 Molekular)

3 h. 10'. Wunde mit dieser Lösung mit einem feinen Haarpinsel bestrichen. Nach 24 Sekunden beginnt brennendes Gefühl, das sich allmählig steigert und nach 60" zum heftigen Schmerze wird. Der Versuch auf beiden Armen abwechselnd öfters wiederholt, ergiebt die gleichen Resultate.

5,84 % ClNa in Wasser + 5 % Gummi

3 h. 30" Wunde mit dieser Lösung mit einem feinen Haarpinsel bestrichen; nach 45" prickelndes Gefühl, das nicht intensiver wird, und das sich auch bei längerer Dauer des Versuches (3') nicht bis zum Schmerze steigert. Versuch öfters wiederholt.

2,9 % ClK in Wasser (1/2 Molekular)

11 h. 11' Sofort beissender Schmerz, der ganz unerträglich ist. (Mehrmals wiederholt).

2,9 % ClK in Wasser + 5 % Gummi

11 h. 30' Nach 10" stechendes Gefühl das ganz allmählig zunimmt, sich aber nicht bis zur Unerträglichkeit, auch nach 75" nicht steigert.

2. SALZSÄURE.

0,5 % HCl in Wasser

20 h. 31' Direkt nach Bestreichen der Wunde ganz intensiver Schmerz, so dass die Versuchsperson sofort den Arm zurückzieht. Die gleichen Ergebnisse bei öfterer Wiederholung der Versuche in abwechselnder Reihenfolge.

0,5 % HCl in Wasser + 5 % Gummi

10 h. 42'. 1 % HCl davon 50 c.c. mit 50 c.c. Mucilago Gummi arabici 10 : 100 verdünnt. Nach Verlauf von 12 Sekunden pricklendes Gefühl, dass sich nicht bis zum ausgesprochenen Schmerze steigert, obwohl die Flüssigkeit stets 2-3 Minuten auf der Wunde blieb.

---

(1) *Ueber die chemische Reizung sensibler Nerven.* PFLÜGER'S Archiv 58, p. 76 (1894).

3. Senfoel.

1/2 Tropfen auf 100 Wasser	1/2 Tropfen auf 100 Wasser + 5 % Gummi
11 h. 30'. Nach 10 Sekunden sofort Schmerz, der nach 12 Sekunden unerträglich ist. Öfters wiederholter Versuch.	12 h. 01'. Nach 17 Sekunden Brennen. das sich allmählich steigert, nach 30" etwas stärker wird aber auch bei längerer Dauer nicht intensiven Schmerz hervorruft.

C) Die reizmildernde Wirkung der Mucilaginosa bei Schleimhautentzündungen.

Br. Sklarek(1) hat hierüber einige Versuche an der Bindehaut des Auges und der Schleimhaut des Dünndarmes angestellt. Als Entzündungsreiz diente eine Suspension resp. Lösung von Senfoel in Wasser, welche in folgenden Weise hergestellt war. Die doppelte Anzahl der zu einem Parallel-Versuche nöthigen Tropfen Senfoel wurde mit Talk gut verrieben, das Pulver mit 100 c.c. Wasser gut durchgeschüttelt und filtriert. Vom Filtrate wurde 50 c.c. mit gleichen Teilen Wasser, die andere 50 c.c. mit gleichen Teilen Mucilago versetzt.

1. *Versuche am Auge.* — *Instillation* einiger Tropfen dieser Lösungen in die Conjunctiva ergaben constant, dass die einfache wässerige Lösung stärkere Reiz- und Entzündungserscheinungen setzte, als die schleimige Lösung, doch war der Unterschied nicht besonders auffallend.

Senfoel	Gummi	Resultat
4 gutt. : 100		heftiger Reiz
desgl. +	15 %	weniger heftiger Reiz
1 gutt. : 100		geringe Reizung
1 gutt. : 100 +	10 %	sehr geringe, vergängliche Reizung
1/2 gutt. : 100		geringe, kurz dauernde Reizung
desgl. +	10 %	keine Reizung.

Bedeutend grössere Differenzen ergaben sich bei andauernder Irrigation. Hierzu eignet sich eine von Schlösser zu solchen Zwecken angegebene Vorrichtung : Der Wölbung des Auges entsprechende, ellipsoide Glaskapseln von ca 2 1/2 cm. Längs- und 1 1/2 cm. Querdurchmesser mit eingeschmolzenen kleinen Zu- und Abflussröhrchen. Sie werden unten die Lider geschoben und mit einer, die Irrigationsflüssigkeit enthaltenden Bürette verbunden, wodurch eine konstante Ueberspülung der Bindehaut und eine fortwährende Beobachtung derselben ermöglicht ist.

(1) *Untersuchungen über die reizmildernde Wirkung der Mucilaginosa bei Entzündung.* Inaug. Dissertat. München 1900.

Senfoel	Mucilaginosum	Entzündung in	Bemerkungen
1/2 gutt. : 100		37 Min.	
desgl. +	10 °/o Gummi	57 »	Geringer als im Parallelfall.
1 gutt. : 100		30 »	
desgl. +	20 °/o Gummi	45 »	Bedeutend geringer als im Parallelfall.
1 1/2 gutt. : 100		12 »	
desgl. +	20 °/o Gummi		Nach 75′ noch keine Entzündungserscheinungen.
1 1/2 gutt. : 100		15 »	
desgl. +	2,6 °/o Rad. Althaeae	120 »	Geringer als im Parallelfall.
1 1/2 gutt. : 100		14 »	
desgl. +	2 °/o Stärke	26 »	

2. *Versuche an Darmschlingen.* — Hunden wurden unter Aethernarkose drei aufeinanderfolgende, durch Ligaturen getrennte Dünndarmschlingen mit je 40 c.c. folgender Lösungen gefüllt : 1. Senfoel (6 gutt. auf 100 Wasser); 2. Senfoel gleicher Concentration + Mucilaginosum; 3. Mucilaginosum oder Wasser allein. Nach einer Stunde wurde das Tier getötet und das restierende Volum, der Eiweissgehalt u. das Aussehen der Schlinge festgestellt.

	ART DER FÜLLUNG	INHALT nach 1 Std. c.c.	EIWEISS-GEHALT °/o	AUSSEHEN DER SCHLEIMHAUT
Hund I.				
1 Schlinge	Senfoellösung (6 gutt : 100)	85	2,8	stark gerötet und geschwellt.
2 »	Wasser	0	0	normal
3 »	Senfoellösung + 20 °/o Gummi	30	Spuren	schwach gerötet.
Hund II.				
1 Schlinge	Senfoellösung obiger Concentration	93	3,2	stark geschwellt und intensiv gerötet.
2 »	Mucilago Salep.	0	0	normal.
3 »	Senfoellösung + Mucilago Salep.	35	1,3	mässig geschwellt u. gerötet.
Hund III.				
1 Schlinge	Senfoellös. + 2 °/o Stärke	60	2,3	stark gerötet und geschwellt.
2 »	2 °/o Stärke	5	0	normal.
3 »	Senfoellösung	65	2,6	stark gerötet und geschwellt.

In diesen Versuchen zeigte Gummi arabicum bei Hund I den stärksten Effekt : Die Senfoelschlinge war stark entzündet (gerötet und geschwellt), das restierende Volumen betrug 85 c.c. also bedeutend mehr als eingefüllt worden war. Die Flüssigkeit gerann nach einer Stunde spontan zu einer

dicken Gallerte, und die Eiweissbestimmung ergab 2,83 %, sie characterisirte sich mithin als entzündliches Exsudat. Die Senfoel-Gummi-Schlinge hingegen war nur mässig gerötet, und kaum wahrnehmbar geschwellt, ihr Volum war 30 c.c., also weniger als eingefüllt war. Die Flüssigkeit enthielt nur Spuren von Eiweiss, gerann auch nicht, war also nicht als Exsudat anzusprechen, sondern grösstenteils als Rest der injicirten Flüssigkeit, welche an der Resorption durch das Mucilaginosum verhindert worden war. Am unbedeutendsten war der Erfolg bei Stärkekleister. Zur Erklärung sei auf die Thatsache hingewiesen, dass in der Senfoel-Stärke-Schlinge gar keine Stärke und selbst nicht einmal mehr Zucker nachweisbar war. Es muss wohl also durch den Reiz des Senfoels eine reichliche Sekretion von saccharificirendem Darmsaft stattgefunden haben, wodurch die Stärke sehr rasch ihre Eigenschaft als Mucilaginosum einbüsste.

Die therapeutische Verwendung der Mucilaginosa bei Reizzuständen der Schleimhäute erscheint durch diese Versuche gerechtfertigt. Die Mucilaginosa unterstützen hierbei die bereits vom Organismus in Form einer reichlichen Schleimsekretion eingeleitete Schutzmassregel oder suchen selbe bei völligen Verluste der deckenden und secernirenden Elemente gänzlich zu ersetzen. Wenn dieses im Darme, zumal in den unteren Teilen desselben geschehen soll, so werden Gummiarten, und Pflanzenschleime den Stärke haltigen Mitteln vorzuziehen sein, da erstere nur langsam, oder gar nicht verändert werden und nach Untersuchungen in Voit's Laboratorium (1) in beträchtlichen Mengen unresorbirt im Kothe wieder erscheinen.

D) Beziehungen zwischen Mucilaginosa und abführender Wirkung.

Bei den Versuchen von Hess (2), Brandl u. Tappeiner (3) an Magenfistelhunden, deren Darm durch einen mässig gefüllten Kautschukballon abgesperrt war, zeigte sich u. a., dass alle in sonst wirksamer Gabe gereichten Abführmittel ihre Wirkung versagten. Die Diarrhoe trat erst ein, nachdem der Ballon wieder entleert war (4). Diese Beobachtungen lassen

(1) Zeitschrift für Biologie, Bd. 10.

(2) Deutsches Archiv f. kl. Med., Bd. 40, S. 93.

(3) Archiv f. experimentelle Pathol. u. Pharmak., Bd. 26, S. 177.

(4) In den vielen in dieser Art unternommenen Versuchen, war eine Ausnahme

sich am einfachsten durch die Annahme erklären, dass eine im Jenunum erregte peristaltische Bewegung sich nicht über den ganzen Dünndarm, resp. den Dickdarm fortpflanzt, sondern wiederholt angeregt werden muss, um eine Wirkung nach Aussen in Form eines diarrhoischen Stuhles nach sich zu ziehen. Infolge dessen müssen die Abführmittel neben ihrer Eigenschaft örtlich Peristaltik anzuregen, auch die zweite, bereits früher von SCHMIEDEBERG (1) in anderer Form betonte Eigenschaft besitzen, für sich selbst oder in Folge Beimischung kolloider Stoffe schwer resorbirbar zu sein.

Dass in der That diese letztere Bedingung zur ersten hinzutreten muss, um abführende Wirkung hervorzurufen, konnte J. WUCHER (2) an einem Magenfistelhunde von nahezu 20 Kilo Körpergewicht, der auch zu dessen später zu erwähnenden Versuchen über Resorption von Chloralhydrat diente, darthun.

Versuch	ZEIT DER GABE	ART DER MITTEL	APPLIKATIONSORT	EFFEKT
1.	10 h. 30′	15,0 Citronsäure + 60,0 Wasser	Magen	bis Abend kein Stuhl.
2.	11 h. 10′	10,0 Citronsäure + 60,0 Wasser + 30 % Gummi arab.	Magen	4 Uhr nachmitt. starke Diarrh.
3.	11 h. 10′	15,0 Citronsäure + 60,0 Wasser + 30 % Gummi arab.	durch den Pylorus oberhalb des mit 20 c.c. gefullten u. 90 cm. vom Pylorus weg im Darm fixirten Ballons.	bis Abends 7 1/2 Uhr kein Stuhl
4.	11 h, 30′	10,0 Citronsäure + 60,0 Wasser + 30 % Gummi arab.	in gleicher Weise eingeführt. Ballon sodann entleert, u. nach 1/4 Stunde wieder mit 35 c.c. Wasser gefullt.	nach 12 Uhr Mittags, starke Diarrhoe.

Versuch 1. zeigt die Wirkungslosigkeit der in einfacher wässriger Lösung gegebenen Citronensäure.

Versuch 2 zeigt die Wirkung des zugesetzten Mucilaginosums;

---

noch nicht veröffentlichten Versuchen. Da es sich hier um Stoffe handelt, welche auch vom Blute aus Durchfall erzeugen, dürfte die eingetretene Diarrhoe wohl auf einen Uebergang dieses Stoffes in das Blut durch Resorption aus dem Darm zurückzuführen sein, welche zumal in den beiden Versuchen mit Extr. fluid. Sennae durch die Anwesenheit des Alkohols begünstigt war.

(1) Grundriss, 1883, S. 33.

(2) WUCHER : *Ueber die Beziehungen der Mucilaginosa zu Resorption und abführender Wirkung*. Inaug. Dissertat., München, 1900.

Mucilaginosum allein für sich hatte bei diesem Hunde keine abführende Wirkung.

Versuch 3 demonstrirt die Erfolglosigkeit, wenn das Reizmittel und Mucilaginosum nicht den ganzen Darm beeinflussen kann.

Versuch 4 thut dar, dass der negative Ausfall von 3 nicht in einer Störung gesucht werden kann, die in der Anwesenheit des gefüllten Ballons als solcher begründet wäre; die direkt in den Darm vorgenommene Applikation hat im Gegentheil die abführende Wirkung viel früher als bei Darreichung in den Magen erscheinen lassen.

Die Versuche bilden einen guten Beleg für die eigentümliche Thatsache, dass die Mucilaginosa trotz Abschwächung der Erregbarkeit und Erregung (nach den in A—C geschilderten Erfahrungen) die abführende Wirkung durch Prolongirung des Reizes infolge Verzögerung der Resorption des Mittels herbeiführen, wobei wohl auch eine Verzögerung der Resorption des Wassers, und des sonstigen Darminhaltes mithelfend hinzutreten wird. Die Combination : peristaltisches Reizmittel + Mucilaginosum wirkt mithin nach allem ähnlich den sog. Mittelsalzen, welche im Gegensatz zu den viel stärker reizenden andern Neutralsalzen trotzdem viel leichter Durchfall hervorrufen, weil sie schwerer resorbirbar sind und ausserdem auch eine grosse Menge Wasser molekular-chemisch zu binden und an der Resorption zurückzuhalten vermögen.

II. — Beeinflussung der Resorption durch Mucilaginosa.

A) Versuche an Magen- und Darmfisteln.

Ueber die **Resorption im Magen** aus schleimigen Lösungen hat bereits J. Brandl in seiner Arbeit über Resorption und Sekretion im Magen (1) eine genügende Anzahl von Versuchen an einem Magenfistelhunde, dessen Pylorus durch einen Kautschukballon verschlossen war, angestellt. Die Resorption wässriger Lösungen im Magen, ist nach den Untersuchungen von Tappeiner, Brandl, v. Mering u. A. eine unbedeutende, nur bei concentrirteren Lösungen kommt sie einigermassen in Betracht. In Brandl's Versuchen konnten daher auch, um den eventuellen hemmenden Einfluss der Mucilaginosa zu konstatiren, nur concentrirtere Lösungen verwendet werden. Die Aufenthaltsdauer im Magen betrug 2 Stunden, das Volumen der Lösung jedesmal 150 c.c.

---

(1) Zeitschrift für Biologie, **29**, 298.

	Eingeführt		Resorbirt	
	in gr.	in %.	in gr.	in % der eingeführte Menge
1. Jodnatrium + Wasser	7,5	5	0,82	10,93
2. » + »	7,5	5	0,81	10,80
3. » + » + 17 % Gummi arab.	7,5	5	0,02	0,26
4. » + 2 1/2 % Stärke	7,5	5	0,04	0,53
5. » + Inf. Althaeae 10 : 150	7,5	5	0,12	1,60
6. Pepton + Wasser	22,5	15	2 52	11.20
7. » + 17 % Gummi	22,5	15	0,40	1,77
8. » + 2 % Stärke	22,5	15	0 52	2,31

Man sieht aus dieser Tabelle, dass die Resorptionshemmung in ganz unerwartet starker Weise zum Ausdrucke kommt. Während aus einfach wässerigen, 15 procentigen Peptonlösungen 11,4 % des gesammten Peptons resorbirt wurden, sank durch Beigabe von Stärke oder Gummi arabicum, die Resorption auf 2,3 % bezw. 1,8 %. Noch stärker war die Herabdrückung bei den Versuchen mit Jodnatrium, das als Beispiel eines leicht quantitativ bestimmbaren Alkalisalzes gewählt wurde. Aus einer wässerigen, 5 procentigen Lösung wurden 11 % des Eingeführten resorbirt, bei Zusatz von Gummi, Stärke oder Althaeaschleim, nur 0,3, 0,5 und 1,6 %, so dass die Resorption bis zum 20 fachen herabgesetzt erscheint. Sehr bemerkenswert ist, dass auch die Sekretion des Magensaftes bei Beigabe der Mucilaginosa bedeutend geringer war als bei Anwendung einfach wässeriger Lösungen, was wohl nur auf eine *Abschwächung der die Sekretion veranlassenden Reize* bezogen werden kann.

Dass die **Resorption im Dünndarme** nach diesen Erfahrungen am Magen eine Verminderung durch Mucilaginosa erfahre, war zu erwarten, und konnte auch durch darauf hingerichtete Versuche von E. Farnsteiner (1) und A. Gebhard (2) an Hunden mit Darmfisteln nach Thiry-Vella konstatirt werden. Die Verminderung betrug 21—25 % bei Peptonlösungen und 10—15 % bei Traubenzuckerlösung, ist also noch immerhin recht erheblich, wenn gleich lange nicht so bedeutend wie im Magen. Es steht das im Einklange mit den sonstigen im Münchener Institute über die Beeinflussung der Resorption im Darme gesammelten Erfahrungen. Die Ueberlegenheit des Dünndarms in Bezug auf Resorption gegenüber dem Magen ist eine ausserordentlich grosse, infolge dessen hier sowohl die

(1) Ueber die Resorption von Pepton im Dünndarm und deren Beeinflussung durch Medikamente, Zeitschrift für Biologie, **33**, 475.

(2) Nicht veröffentlicht.

resorptionshemmenden als auch die resorptionsfördernden Mittel einen viel geringeren Ausschlag geben. Von Farnsteiner wurde nebenbei ein merklich höheres Fassungsvermögen der Fistel in den Versuchen mit Mucilaginosa beobachtet, was auf eine reflectorische Erschlaffung der Muskulatur in Folge der reizmildernden Wirkung der Mucilaginosa hinweist.

1. *Versuche mit Pepton* (Farnsteiner).

1 % Lösung von Grübler's Pepton; injicirtes Volum jedesmal genau 50 c.c. Dauer der Versuche 15 Minuten. Die Fistel gehörte dem unteren Teile des Dünndarmes an, ihre Länge betrug 27 cm. Das Pepton wurde aus dem Stickstoffgehalte nach Kjeldahl's Methode bestimmt.

		Pepton		
		eingeführt	wieder erhalten	resorbiert %
I.	Wässerige Lösung	0,5	0,185	63
II.	»	»	0,170	66
III.	»	»	0,195	61
IV.	Stärkekleister von 2 %	»	0,310	38
V.	»	»	0,290	42

2. *Versuche mit Traubenzucker* (A. Gebhard).

Verwendet wurde 1 proc. wässerige Lösung von Traubenzucker, ohne und mit Zusatz von Gummi arabicum, das injicirte Volum wurde genau gemessen. Die Dauer der Versuche war 15 Minuten. Die Fistel gehörte dem unteren Teile des Dünndarmes an.

Vorher war durch einige Versuche festgestellt worden, dass eine Lösung von Gummi in Wasser Kupferoxyd beim Verfahren nach Allihn weder reduzirt, noch diese Eigenschaft durch ein 3/4 stündiges Verweilen in der Darmfistel erlangt.

Art der Lösung	Traubenzucker		
	eingeführt	resorbirt in gr.	resorbirt in %.
I. 16. I. 1895. Traubenzucker + Wasser	0,496	0,212	42,7
II. 18. I. 1895. Traubenzucker + Wasser + 15 % Gummi arabic.	0,499	0,160	32,0
III. 21. I. 1895. Traubenzucker + Wasser	0,504	0,204	40,0
IV. 25. I. 1895. Traubenzucker + Wasser + 15 % Gummi arabic.	0,497	0,164	32,9
V. 25. I. 1895. Traubenzucker + Wasser	0,497	0,231	46,5

B) Versuche mit per os gegebenen Chloralhydrat.

Nach übereinstimmenden Befunden aller neueren Untersucher wird indess überhaupt im Magen zumal von verdünnten Lösungen nur wenig resorbirt, dieselben treten vielmehr sehr rasch in den Dünndarm. Da aber hier die Hemmung der Resorption durch Mucilaginosa relativ geringer ist, so kann es fraglich erscheinen, ob dieselben bei der gewöhnlichen Aufnahme von Flüssigkeiten und daringelösten Stoffen per os eine grössere praktische Bedeutung besitzt.

Um über diese Frage ein Urteil zu gewinnen, wurden zunächst Versuche mit Chloralhydrat, per os gegeben, angestellt. Dieses Mittel wurde gewählt, weil sich bei ihm die Grösse der Resorption an der Intensität der Wirkung beobachten lässt und bereits aus früheren Versuchen bekannt war, dass dieses Mittel im Magen allein (bei Verschluss des Polyrus durch den Kautschukballon) nur in sehr geringem Masse resorbirt wird(1).

Die Versuche wurden von E. LIEBERT(2) an zwei Hunden ausgeführt. Sie bekamen 24 Stunden vor jedem Versuche nichts zu fressen, sodass man annehmen durfte, dass Magen und Darm leer seien. Zwischen den einzelnen Versuchen wurde mindestens eine Pause von 3 Tagen gelassen. Das Medikament wurde per os durch die Schlundsonde verabreicht. Nachdem durch einige Vorversuche diejenige Dosis festgestellt war, welche nötig war für jeden Hund, um ihn in tiefe Narkose zu versetzen, wurde mit den eigentlichen Versuchen begonnen.

HUND A. (Gewicht 6,8 kgr.)

Ohne Mucilaginosum.

Versuch I.

2 h. 50' Einführung von 40 c.c. Chloralhydratlösung mit einem Chloralhydratgehalte von 3,0 gr. Nachspülen mit 20,0 c.c. destill. Wassers.

2 h. 55' tritt starkes Taumeln ein.

2 h. 57' stürzt der Hund zusammen und versinkt in tiefe Narkose, aus der er nach 3 Stunden noch nicht zu erwecken ist. Reflexe erhalten, aber sehr verlangsamt.

Mit Mucilaginosum.

Versuch II.

3 h. Einführung von 3,0 Chloralhydrat, gelöst in 40,0 c.c. 15 %iger *Gummilösung*. Nachspülen mit 20,0 c.c. reiner Gummilösung.

3 h. 5' tritt starkes Taumeln ein.

3 h. 7' bricht der Hund zusammen, um in tiefe Narkose zu versinken, aus der er nach 3 Stunden noch nicht zu erwecken ist. Reflexe sind sehr verlangsamt.

Versuch III.

4 h. Einführung von 3,0 gr. Chloralhydrat gelöst in 300,0 c.c. Wasser. Nachspülen mit 20,0 c.c. Wasser.

4 h. 7' tritt Taumeln ein, das rasch stärker wird.

4 h. 10' versinkt der Hund in tiefen Schlaf, während dessen die Reflexe gut erhalten sind.

6 h. ist der Hund wieder ziemlich zu erwecken, kann jedoch noch nicht wieder aufstehen.

Versuch IV.

3 h. 45' Einführung von 300,0 c.c. einer 15 %igen *Gummilösung*, enthaltend 3,0 gr. Chloralhydrat. Nachspülen mit 20 c.c. reiner 15 %iger Gummilösung.

4 h. 3' (nach 18 Min.) tritt Taumeln ein.

4 h. 10' (nach 25 Min.) wird das Taumeln so stark, dass der Hund sich nur mit grösster Mühe auf den Beinen halten kann. Er stürzt zusammen, rafft sich aber nochmals auf.

4 h. 12' (nach 27 Min.) versinkt der Hund in tiefen Schlaf, während dessen die Reflexe gut erhalten sind.

6 h. ist der Hund wieder ziemlich zu erwecken.

Versuch VII.

3 h. 23' Einführen von 3,0 gr. Chloralhydrat, gelöst in 500,0 c.c. Wasser. Nachspülen mit 20 c.c. Wasser.

3 h. 41' (nach 18 Min.) tritt leichtes Taumeln ein, das allmählich stärker wird.

3 h. 50' (nach 27') legt er sich zum erstenmale hin, und beginnt zu schlafen, es gelingt ihm jedoch, wenn man ihn erweckt, wieder aufzustehen.

3 h. 53' (nach 30 Min.) legt er sich wieder hin, und ist

4 h. 7' (nach 44 Min.) wohl noch zu erwecken, steht aber nicht mehr auf. Allmählich verfällt der Hund in tiefen Schlaf, aus dem er nicht zu erwecken ist; die Reflexe sind gut erhalten.

5 h. (nach 1 St. 37') befindet er sich noch in tiefem Schlafe, der dann allmählich wieder an Tiefe abnimmt

6 h. 30' (nach 3 St. 7') ist er wieder vollständig munter, doch ist der Gang noch etwas unsicher.

Versuch V.

3 h. 45' Einführung von 3,0 gr. Chloralhydrat, gelöst in 500,0 c.c. einer 6 %igen *Gummilösung*. Nachspülen mit 20,0 c.c. dieser Lösung.

4 h. 15 (nach 30 Min.) legt sich der Hund hin, und verfällt in leichten Schlaf, aus dem er sofort wieder zu erwecken ist. Es gelingt ihm jedoch nur mit der grössten Mühe auf die Beine zu kommen, und er bricht sogleich wieder zusammen um wieder einzuschlafen. Er ist auch weiterhin gut zu erwecken, kann jedoch nicht mehr aufstehen.

5 h. 5' (nach 1 St. 20') gelingt das Aufstehen wieder, doch bricht er nach einigen Schritten abermals zusammen. Von diesem Zeitpunkte an wird der Hund allmählig munterer.

5 h. 50' (nach 2 St. 5') ist nur mehr beim Gehen ein leichtes Taumeln zu beobachten.

4 h. 7′ tritt leichtes Taumeln ein.

4 h. 10′ (nach 23 Min.) legt sich der Hund hin, steht aber wieder von selbst auf.

4 h. 15′ (nach 28′) wird das Taumeln etwas stärker, doch läuft er ziemlich munter umher. Er legt sich noch einigemale hin, steht aber stets sofort von selbst auf.

3 h. 42′ (nach 55 Min.) fängt der Hund an, zu schlafen, erhebt sich aber wenn man ihn anrührt, sofort wieder.

Dasselbe wiederholt sich in Zwischenräumen von einigen Minuten, stets steht der Hund bei leichtem Berühren sofort wieder auf.

6 h. 30′ (nach 2 St. 48′) ist der Hund wieder vollständig munter, nur beim Laufen ist noch ganz leichtes Taumeln zu bemerken.

Hund B. (Gewicht 7,7 kgr.)

Ohne Mucilaginosum.

I. Versuch.

3 h. 55′ Einführen von 4,4 gr. Chloralhydrat, gelöst in 500,0 c.c. Wasser. Nachspülen mit 20,0 c.c. Wasser.

4 h. 18′ (nach 23 Min.) tritt leichtes Taumeln ein.

4 h. 23′ (nach 28 Min.) legt sich der Hund hin und schlaft ein, erhebt sich jedoch wieder, wenn man ihn aufstösst.

4 h. 27′ (nach 32 Min.) bricht er wieder zusammen und versinkt in ziemlich tiefen Schlaf, während dessen die Reflexe gut erhalten sind.

6 h. 10′ (nach 2 St. 15′) ist der Hund noch nicht zu erwecken.

Mit Mucilaginosum.

II. Versuch.

2 h. 55′ Einführen von 4,4 gr. Chloralhydrat gelöst in 500,0 c.c. 3 %iger *Stärkelösung*. Nachspülen mit 20 c.c. dieser Stärkelösung.

3 h. 20′ (nach 25 Min.) ist leichtes Taumeln zu bemerken.

3 h. 23′ (nach 28 Min.) bricht der Hund zum erstenmale hinten zusammen. Von

3 h. 28′ ab (nach der 33 Min.) geschieht dies öfters, doch rafft er sich stets sofort wieder auf.

3 h. 33′ (nach 38 Min.) bricht er zum erstenmale vollständig zusammen, fängt aber wieder an umherzulaufen.

3 h. 38′ (nach 43 Min.) legt er sich hin und fängt an zu schlafen, ist aber leicht zu erwecken, worauf er wieder aufsteht. Dasselbe wiederholt sich alle 3-5 Min.

4 h. 20′ (nach 1 St. 25′) ist sowohl bezüglich des Taumelns als auch der Schläfrigkeit

V. Versuch.

4 h. 13′ Einführung von 4,4 gr. Chloralhydrat gelöst in 500,0 c.c. Wasser. Nachspülen mit 20 c.c. Wasser.

4 h. 40′ (nach 27 Min.) ist leichtes Taumeln zu bemerken, das allmählich stärker wird.

4 h. 54′ (nach 41 Min.) bricht der Hund zum ersten Male zusammen, steht jedoch wieder auf.

4 h. 58′ (nach 45 Min.) legt er sich hin, steht jedoch, wenn man ihn energisch berührt, wieder auf. Er legt sich jedoch stets gleich wieder hin.

5 h. 10′ (nach 57 Min.) gelingt ihm das Aufstehen nur mit grösster Mühe und er bricht sofort wieder zusammen, und steht dann auch auf heftiges Schütteln nicht mehr auf. Er versinkt allmählich in tiefen Schlaf.

6 h. 30′ (nach 2 St. 17′) ist er noch kaum wieder zu erwecken.

III. Versuch.

3 h. 55′ Einführung von 4,4 gr. Chloralhydrat, gelöst in 500,0 c.c. 1 %iger *Salepläsung*. Nachspülen mit 20 c.c. dieser Lösung.

4 h. 40′ (nach 45 Min.) lässt sich mitunter ganz leichtes Taumeln bemerken.

4 h. 45′ (nach 50 Min.) rutscht der Hund einmal aus.

4 h. 50′ (nach 55 Min.) legt er sich hin, steht aber sofort wieder auf. Er stolpert von jetzt an öfters, und legt sich in Zwischenpausen von einigen Minuten hin, um in ganz leichten Schlaf zu versinken. Sobald er berührt wird, steht er sofort wieder auf.

5 h. 5′ (nach 1 St. 10′) lässt Taumeln und Schläfrigkeit allmählich nach, u. beides verliert sich bald vollständig.

6 h. (nach 2 St. 5′) ist nichts Abnormes mehr zu bemerken.

IV. Versuch.

3 h. 25′ Einführung von 4,4 gr. Chloralhydrat gelöst in 500,0 c.c. 15 %iger *Gummilösung*. Nachspülen mit 20,0 c.c. dieser Lösung.

3 h. 45′ (nach 20 Min.) ist leichtes Taumeln zu bemerken, das allmählich etwas stärker wird.

4 h. 05′ (nach 40 Min,) bricht der Hund zum ersten Male zusammen, und fängt an zu schlafen; steht aber, wenn man ihn leicht berührt, wieder auf. Dasselbe wiederholt sich in Pausen von 2—5 Min.

4 h. 55′ (nach 1 St. 30′) geht die Chloralhydratwirkung allmählich zurück.

Diese Versuche ergeben folgendes: Concentrirte Lösungen von Chloralhydrat (3,0 zu 60 bis 300 c.c. Wasser) wurden in ihrer Resorption

schliesslich erreichte höchste Grad der Wirkung ein erheblich geringerer (meist nur leichter Schlaf, keine tiefe Narkose). Der Grund, warum bei concentrirten Lösungen von Chloralhydrat kein Unterschied zu bemerken war, dürfte hauptsächlich darin zu suchen sein, dass die concentrirte Lösung trotz den anwesenden Mucilaginosa die Magenschleimhaut noch so stark reizte, dass einerseits die Resorption (im Magen) gefördert, anderseits durch Eintritt reichlicher Sekretion die schleimige Lösung zu verdünnt wurde, um noch erheblich hemmend zu wirken.

C) Versuche mit Wasser.

Ausser gelösten Arzneimitteln (Chloralhydrat) wird auch das per os gereichte Wasser durch zugesetzte Mucilaginosa an der Resorption gehindert. Derartige Versuche wurden auf meine Veranlassung von cand. med. A. Probst, und E. Fränkel (1) an sich selbst angestellt, indem sie die Harnmengen massen, welche nach einem um 7 Uhr morgens genommenen kleinen Frühstück, 1/2 Tasse Kaffee mit einem Brödchen, und einem Liter reinen oder mit Mucilaginosa versetzten Wassers in den nächstfolgenden 5 Stunden gelassen wurden. Die Versuchsperson verblieb während der Versuchsstunden im selben gleichmässig temperirten Zimmer, bei leichter geistiger Arbeit; die ganze Lebensweise war in der ganzen Versuchszeit eine gleichmässige.

	8 Uhr	9 Uhr	10 Uhr	11 Uhr	12 Uhr	Summas.
Frühstück allein, 24. V. 1897	37	45	70	22	31	205
» » 25. V. »	25	41	33	45	43	187
» » 27. V. »	25	46	44	65	28	203
» » 2. VI. »	47	65	76	30	26	244
» » **Mittel.**	**33**	**49**	**56**	**41**	**32**	**220**
Frühstück + 1 L. Wasser, 1. VI. 1897	31	620	246	121	95	1113
» » 26. V. »	65	677	180	197	15	1204
» » 5. VI »	110	530	426	225	114	1415
» » **Mittel.**	**69**	**609**	**284**	**181**	**75**	**1264**
1 L. Muc. Althaeae 10 : 100, 29. V. 1897	50	150	400	120	85	805
» » » »	66	180	376	104	135	855
1 L. Muc. Gummi arab. 15 : 100, 6. VI.	35	240	106	103	180	664
1 L. Amyl. Tritici 2 : 100, 12. VI.	56	171	240	25	37	529
» » 3 : 100, 18. VI.	65	102	164	114	74	519
» » 4 : 100,	72	93	182	104	47	492
1 L. Muc. Tub. Salep. 1 : 100, 23. VI.	214	125	187	102	98	726
» » » 2 : 100, 29. VI.	107	33	114	112	147	413

Der Einfluss des Mucilaginosum ist augenscheinlich : Die innerhalb der ersten fünf Stunden ausgeschiedene Harnmenge ist auf die Hälfte oder zwei Drittel herabgesetzt, und das Maximum der Ausscheidung fällt nicht in die zweite Stunde wie bei den Wasserversuchen, sondern in der Mehrzahl der Fälle auf die dritte. Nach Mucilago Tubera Salep erfolgte ausserdem beidemale eine anhaltende Verstopfung, welche durch Ricinusoel gehoben wurde.

Da die in diesen Versuchen verwendeten Mucilaginosa nicht unverändert resorbiert worden sein konnten, ist auch die Beeinflussung der Wasserausscheidung nicht als eine resorptive Wirkung (1) sondern als eine örtliche Wirkung auf den Verdauungskanal aufzufassen, welche aber nicht mit Notwendigkeit auf eine direkte Hemmung der Resorption bezogen zu werden braucht.

D) Versuche über Retention des Mageninhalts durch Mucilaginosa.

Den vorstehenden Versuchen mit Wasser und mit Chloralhydrat kann natürlich entgegen gehalten werden, dass die durch die Mucilaginosa bewirkte verzögerte Aufnahme dieser Stoffe in das Blut lediglich dadurch zu Stande gekommen sei, dass diese Mittel den Uebertritt des Wassers und der Chloralhydratlösung vom Magen in den Darm gehemmt haben, also den Uebertritt in jenen Teil des Verdauungskanals, der nach den bereits erwähnten Versuchen bei der Resorption hauptsächlich beteiligt ist.

Von Moritz (2) wurde gefunden, dass von Jodkalium 20 Minuten nach der Einnahme im ausgeheberten Mageninhalt bedeutend mehr sich noch vorfand, wenn dasselbe in einem dicklichen Gerstenschleim als wenn es in anderen Vehikeln z. B. in Milch genommen wurde. Der Versuch ist indess zu vereinzelt, um in bestimmter Weise verwertet werden zu können.

Ich habe deshalb Herrn cand. med. Rott (3) veranlasst, dieser Frage in systematischer Weise näher zu treten, durch die Bestimmung der Flüssigkeitsmenge, welche eine Stunde nach Aufnahme von einem Liter reinen oder mit Mucilaginosa versetzten Wassers im Magen noch enthalten ist. Als Versuchsperson diente ein junger Mann; die Aufnahme erfolgte Morgens gleichzeitig mit einer Tasse Milch-Kaffee (300 c.c.) und einer

Semmel. Die Bestimmung des Volumens geschah nach einer Methode, die sich mir bereits bei meinen Untersuchungen über Resorption im Magen bewährt hatte, und die dann von W. Jaworski(1) und Kadner(2) zu therapeutischen und diagnostischen Untersuchungen verwendet wurde.

Die Versuchsperson trinkt am Schlusse der Stunde 100 c.c. einer schwer resorbirbaren und quantitativ leicht nachweisbaren Salzlösung, z. B. Glaubersalzlösung von 5,7 %. Um die Mischung der Salzlösung mit dem Mageninhalte herbeizuführen, wälzt sie sich dann 5 Minuten lang auf dem Boden von einer Seite zur anderen.

Sodann wird mittels Schlundsonde eine gemessene Quantität Mageninhalt (I) ausgehebert, die Prozedur der Mischung durch Wälzen wiederholt, und eine zweite gemessene Quantität Mageninhalt (II) heraufgeholt. In beiden wird die Menge des schwefelsauren Natrons analytisch als Baryumsulfat bestimmt, und daraus die Verdünnung, welche die eingeführte Salzlösung durch den Mageninhalt erfahren hat, mit anderen Worten dieser selbst, in einfacher Weise berechnet. Die Uebereinstimmung in den Analysen der beiden ausgeheberten Proben, giebt die Garantie, dass die Mischung der Salzlösung mit dem Mageninhalte eine gleichmässige war.

Art der Lösung.	Mageninhalt in c.c. nach Abzug der Salzlösung berechnet aus :	
	I.	II.
Wasser + Gummi arabicum	444	425
Wasser	519	537
Wasser + Amylum Tritici 3 %	754	777
Wasser + Amylum Solani 20 %	580	575
Wasser	354	348
Mucilago Salep 1 %	696	711
Wasser	344	382
Althaea 1 : 10	365	410

Die Tabelle zeigt, dass eine *Retention im Magen* nur bei den concentrirteren *Mucilaginosa* (Stärkekleister und Salepschleim) *in geringem Umfange* zu beobachten war, sie fehlte bei Mucilago Gummi arabici, Althaeaschleim, und kann mithin nicht die Ursache der verzögerten Resorption des Chloralhydrats und des Wassers in Lieber's und Fränkel's Versuchen gewesen sein.

E) Versuche mit direkt dem Darme einverleibten Chloralhydrat.

Um indess einen direkten Einblick in die Stärke zu bekommen, mit der

hemmen vermögen, habe ich J. Wucher[1] veranlasst, die Chloralhydratversuche an einem Hunde zu wiederholen, dem eine Magenfistel nahe am Pylorus angelegt war, und dadurch das Mittel mittels einer weichen Sonde direkt in den Darm gebracht werden konnte.

Der Hund hatte ein Körpergewicht von nähezu 20 Kilo. Er hungerte 24 Stunden vor jedem Versuche, sodass man annehmen konnte, dass sein Dünndarm leer war. Zwischen den einzelnen Versuchen wurde mindestens eine Pause von 3 Tagen gelassen.

				Anfang und Ende des Maximums d. Wirkung in Minuten, nach Darreichung des Mittels.	Art des Maximums.
8. VI.	4,5 Chloral : 90 Wasser		. . . . .	10—20	tiefe Narkose, sämtl. Reflexe erloschen.
13. VI.	»	»	+ 20 % Gummi	14—17	leichte Narkose, Reflexe nur wenig herabgesetzt.
23. VI.	»	»	+ 2,5 % Starke	16—18	Somnolenz mit Störung der Coordination.
27. VI.	»	»	+ 10 % Althaea	17—19	desgl.
4. VII.	»	»	. . . . . .	16—26	tiefe Narkose, Reflexe erloschen, nur Cornealreflexe ganz schwach zu erhalten.
12. VII.	»	»	+ 1,5 % Salep.	29—35	Schlaf, Reflexerregbarkeit
17. VII.	4,5 Chloral : 450 Wasser		. . . . .	14—42	tiefe Narkose, Reflexe aufgehoben.
22. VII.	»	»	+ 10 % Althaea	25—45	Narkose, Schmerz- u. Cornealreflex herabgesetzt.
31. VII.	»	»	+ 20 % Gummi	32—50	desgl.
3. VIII.	»	»	. . . . . .	17—46	tiefe Narkose, Reflexe erloschen.

In diesen Versuchen tritt uns zunächst die merkwürdige Thatsache entgegen, dass die einprozentige, wässerige Chlorallösung viel länger dauernde Narkose gleicher Tiefe bewirkt hat, als die fünfprozentige.

In Liebert's Versuchen, mit Einverleibung in den Magen, gab sich eine derartige Verschiedenheit nicht zu erkennen. Der Grund dürfte darin zu suchen sein, dass die direkt in den Darm gebrachte, concentrirte Lösung die empfindliche Darmschleimhaut alsbald im Resorptionsvermögen soweit schädigte, dass nur im Anfang eine zur Erzeugung tiefer Narkose hinreichende Menge des Narcoticum resorbirt wurde, die zur Unterhaltung derselben nöthigen weiteren Mengen aber unresorbirt blieben. Eine in den Magen einverleibte concentrirte Lösung hingegen erregt dort zunächst reichliche Sekretion, und gelangt erst dann allmählig in nicht mehr schädigender Verdünnung in den Darm, wo sie derselben

(1) A. a. O.

stetigen Resorption unterliegt, wie eine direkt eingespritzte einprozentige Lösung.

Der Einfluss zugesetzter Mucilaginosa machte sich in besonders starker Weise bei der concentrirten Lösung geltend. Statt tiefer Narkose mit Aufhebung aller Reflexe kam es nunmehr nur zu Somnolenz oder leichterem Schlafe. Bei der verdünnten Lösung zeigte sich die Stärke der Wirkung auffällig verändert, dafür aber der Eintritt der Wirkung bedeutend hinausgeschoben.

Die Versuchsreihen *D)* und *E)* zeigen mithin übereinstimmend, dass *die Verzögerung der Resorption per os eingeführter Arzneimittel und Flüssigkeiten durch Mucilaginosa nicht auf Retention im Magen, sondern auf Hemmung der Aufsaugung im Darme beruht.*

III. — Erklärung.

Die aufgeführten Versuche erweisen zur Genüge, dass die Eingangs erwähnte Anwendung und Empfehlung der Schleimstoffe 1. als reiz- und entzündungshemmende Mittel bei Entzündungen, bei Vergiftungen mit ätzenden und scharfen Stoffen und bei Verabreichung von Arzneimitteln als Klysma, 2. als resorptionshemmende Mittel, wenn es gilt einem Mittel seine örtliche Wirkung (als Abführmittel, Adstringens, Desinficiens u. s. w.) in tieferen Teilen des Darmkanals zu sichern oder seine resorptive Wirkung (Vergiftungen) zu mildern, ihre sichere experimentelle Begründung besitzt.

Wie kommen diese Wirkungen nun zu Stande?

Die Frage hängt innig mit den Vorstellungen zusammen, die man sich von dem Zustande zu machen hat, in der derartige schleimige (colloide) Körper in den Flüssigkeiten sich befinden. Wir betreten damit ein Gebiet, in welchem eine völlige Klarheit, resp. Uebereinstimmung der Ansichten, noch nicht erzielt ist.

Nach dem heutigen Stande der physikalischen Chemie ist es wohl am wahrscheinlichsten, dass es sich nicht um wahre Lösungen, sondern um heterogene Mischungen (Suspensionen von sehr grossen Molekülen oder Molekülaggregaten) handelt. Die Erscheinung des Gelatinirens hat ferner insbesondere die Biologen zur Vorstellung geführt, dass diese grossen Complexe ein lockeres Netzwerk bilden, in dessen Maschen das Wasser und die sonstigen darin gelösten Stoffe eingeschlossen und in ihrer freien Beweglichkeit gehemmt werden. Infolge dieser « einhüllenden Wirkung » der Mucilaginosa würde dann auch die Bewegung von Arzneimolekülen

werden. Ein näheres Umsehen in den bis jetzt bekannten physikalisch-chemischen Eigenschaften colloider Flüssigkeiten, ergiebt jedoch, dass *diese Vorstellung von einer Einhüllung und Hemmung der Beweglichkeit der einzelnen Arzneimoleküle nicht haltbar ist.* Schon GRAHAM(1) zeigte, dass die *Diffusion einer krystalloiden Substanz in einer steifen Gallerte* mit nahezu derselben Geschwindigkeit vor sich geht, wie in reinem Wasser. Wenn er in einem Zylinder A von 127 mm. Höhe und 87 mm. Durchmesser eine Lösung von 10 gr. Kochsalz und 2 gr. « Gelose » in 100 c.c. Wasser zur Erstarrung brachte und darüber 700 c.c. einer gleichen Gallerte ohne Kochsalz schichtete, und nach einer Woche ruhigen Stehens bei gleichmässiger Temperatur (9—10°), die Gallerte in Schichten von je 50 c.c. abtrug, und auf ihren Kochsalzgehalt untersuchte, so war die erhaltene Zahl nicht wesentlich verschieden von jenen, welche er bei der Analyse eines anderen Zylinders B. erhielt, wo 10 gr. Kochsalz gelöst in 100 Wasser mit 700 reinem Wasser überschichtet waren.

	KOCHSALZGEHALT.	
N° der Schicht.	Cylinder A (Galerte)	Cylinder B (Wasser)
1 (oberste)	0.015	0,013
5	0,082	0.081
10	0,630	0,640
14 (drittletzte)	1,203	1.527

Zu gleichen Ergebnissen kamen H. DE VRIES(2) und besonders VOIGTLÄNDER(3) in Diffusionsversuchen mit Agar-Agargallerten.

Analog der Diffusionsgeschwindigkeit zeigt sich auch die *elektrische Leitfähigkeit der Salze* in gelatinirten Lösungen wenig geändert, desgleichen die *Geschwindigkeit chemischer Reaktionen*(4), der *Gefrier- und der Siedepunkt.* Das *Wasser verdampft* von der Oberfläche gequollener (colloider) Stoffe bis auf einen kleinen Rest mit derselben Geschwindigkeit wie von reiner Wasserfläche(5).

Dass auch in flüssigen (noch nicht gelatinirten) colloiden Lösungen die Diffusionsgeschwindigkeit nicht wesentlich geringer ist, als in rein wässerigen Lösungen, kann schon aus einigen mit Mucilaginosa aus-

gefolgert werden. Zunächst aus einer Angabe von GRAHAM (1). Aus einem mit 50 Wasser und 0,5 arseniger Säure beschickten Dialysator waren nach 24 Stunden 0,450 Säure in das umgebende Wasser übergetreten, aus einem mit 0,5 arseniger Säure, 50 Wasser und 5 Gummi arabicum gefüllten, unter sonst gleichen Verhältnissen 0,406, also unbedeutend weniger. Damit übereinstimmend fand PFEFFER (2) die osmotische Leistung von Salpeter und Gummi arabicum im Gemenge nahezu gleich der in reinen wässerigen Lösungen. Dasselbe ergaben einige von mir angestellte Versuche über Diffusion. Ich benützte hierzu das von M. L. CHABRY (3) angegebene Verfahren. Eine 5—6 mm. weite und 25 cm. lange Röhre, welche in Millimeter geteilt und am oberen Dritteil mit einem gut eingeschliffenen Glashahn verschliessbar ist, wird durch Aspiration mit destillirtem Wasser, das mit einigen Tropfen Lakmustinktur schwach gefärbt ist, bis über den Hahn gefüllt, die Röhre auf ein Statif senkrecht gestellt, und durch Bewegung mit einer Mikrometerschraube in eine mit verdünnter Salzsäure gefülltes Glasgefäss einige Millimeter tief eingetaucht. Die Säure diffundirt dann in die Röhre und färbt die violette Lösung rot, infolge welchen Farbenwechsels kann das Fortschreiten dieses Prozesses bequem verfolgt und gemessen werden. Stellt man nun einen Parallelversuch auf, in welchem statt des Wassers zur Füllung der Röhre und Glasschale ein Mucilaginosum genommen wird, in einer Concentration, bei der es noch nicht gelatinirt (0,7 °/₀ Gelatine, 10 °/₀ Gummi arabicum, 2 °/₀ Stärke, 5 °/₀ Althaeaschleim), so findet man, dass die von der Säure erreichten Steighöhen in beiden Versuchen nicht wesentlich verschieden sind, mithin die Diffusion in diesen schleimigen Flüssigkeiten mit derselben Geschwindigkeit vor sich geht, wie in reinem Wasser.

Die genaue Einstellung der Röhre resp. die Bestimmung der Anfangszeit besitzt eine gewisse Schwierigkeit, welche CHABRY in folgender Weise beschreibt und umgeht : « Malgré les précautions prises, il pénètre » toujours un peu d'acide et l'on chasse celui-ci en tournant le robinet. On » voit alors la solution d'orcéine former un petit dôme convexe, enveloppé » d'une chemise rouge à son contact avec l'acide. Dès qu'on ferme le » robinet, ce dôme s'aplatit, et au moment où la zône rouge pénètre dans » le tube, elle est parfaitement plane et horizontale. Les temps sont » comptés à partir de cet instant. »

(1) A. a. O. pag. 218.

(2) Osmotische Untersuchungen, pag. 68.

(3) *Procédé nouveau pour étudier la diffusion des acides*. Journal de Physique, tome 7, 1888.

Wegen der Undurchsichtigkeit der in meinen Versuchen zu benützenden colloidalen Lösungen konnte von diesem Kunstgriffe leider kein Gebrauch gemacht werden. Aus gleichem Grunde musste auch auf die Beobachtung der Steighöhen in den ersten Minuten verzichtet werden. Es blieb nichts übrig als die beiden zusammengehörigen Versuche gleichzeitig auf demselben Mikrometer-Statife vorzunehmen, den gleichzeitigen Moment des Eintauchens beider Röhren in die nebeneinanderstehenden Schalen, als zeitlichen Nullpunkt zu notieren und die erreichten Steighöhen von dem Momente an aufzuzeichnen, als die Säurezone in der Mucilaginosumröhre anfing sichtbar zu werden, d. h. anfing über das Niveau der mit dem undurchsichtigen Mucilaginosum gefüllten Glasschale sich zu erheben.

Stärkekleister.

Versuch I.

Zeit	Höhe in mm.		Temp. 13-14° R.
	0,5 % HCl	0,5 % HCl + 2 % Stärke	
4. V. 4 h. 53'	0	0	
5 h. 8'	7	7	
5 h. 20'	9	8	
5 h. 30'	10	9	
5 h. 40'	11,5	10	
5 h. 50'	12,5	10,5	
6 h.	13,5	11,5	
6 h. 10'	14,5	13	
6 h. 20'	15	14	
6 h. 30'	15,5	14,5	
6 h. 40'	16	15	
6 h. 50'	17	16	
7 h.	17,5	16,5	
6. V. 10 h. 20'	53	46	
12 h.	57	49	
3 h. 30'	66	53	
7. V. 10 h.	98	72	
12 h. 40'	102	74	
3 h. 30'	106	76	
5 h. 25'	109	77,5	
8. V. 10 h. 50'	129	90	

Versuch II.

Zeit	Höhe in mm.		Temp. 13-14° R.
	0,5 % HCl	0,5 % HCl + 2 % Stärke	
8. V. 11 h. 10'	0	0	
11 h. 20'	5	5	
11 h. 30'	6,5	6,2	
11 h. 40'	8	7,7	
11 h. 50'	9,2	8,7	
12 h.	10,5	10	
12 h. 10'	11,2	10,7	
12 h. 20'	12	11,5	
12 h. 30'	13	12,7	
12 h. 40'	14	13,5	
12 h. 50'	14,5	14	
1 h.	15,2	14,8	
3 h. 50'	24,5	23,5	
4 h. 20'	26	25	
4 h. 40'	27,5	25,7	
5 h. 20'	29	27,3	
6 h.	31	28,7	
6 h. 20'	32	29,2	
6 h. 50'	33,3	30,3	
9. V. 9 h. 40'	73	53,8	
10 h. 40'	75	54,1	
12 h. 40'	79	56,2	
3 h. 40'	83,9	59,9	
5 h. 40'	88	62	
10. V. 12 h. 40'	128	80,2	
4 h. 40'	134	84	
11. V. 10 h. 40'	162	89,8	

ALTHAEA-SCHLEIM, 5 : 100

ZEIT	Höhe in mm. 0,5 % HCl	Höhe in mm. 0,5 % HCl + Schleim	TEMP. 15-16° R.	
3 h. 20'	0	0		Die Ablesungen der Mucilago-Röhre sind nicht sehr scharf, weil der Schleim allmählig in grossen Flocken sich zusammenballte und einzelne noch alkalisch gefärbte von ihnen unter das Säure-Niveau zu sinken beginnen. Weitere Versuche wurden daher nicht unternommen.
4 h. 50'	14	14,3		
5 h.	14,5	15		
5 h. 10'		17		
5 h. 45'		20		
6 h.	22,5	22		
6 h. 30'		24		
7 h.		25		
8 h.	26,2	26		

GUMMI ARABICUM 10 % (Röhre 5 mm.)

ZEIT	Höhe in mm. 0,5 % HCl	Höhe in mm. 0,5 % HCl + Gummi	TEMP. 17,5° R.
11 h. 40'	0	0	
12 h. 10'	11	9	
12 h. 30'	13	12	
12 h. 40'	14	13	
12 h. 50'	15	14	
2 h.	20	20	
3 h. 10'	23,5	23,5	
3 h. 40'	25	25,5	
4 h. 20'	27	27,5	
4 h. 40'	28	29	
5 h.	28,8	29,6	
5 h. 30'	29	31	
6 h.	30	33	
—	—	—	
9 h. 40'	56	58	
11 h.	58	60	
12 h. 40'	59	60,5	
3 h. 40'	62	63	
4 h. 40'	63	64	

Die aufgeführten Thatsachen und Versuche weisen mit Bestimmtheit darauf hin, *dass die Bewegung der Moleküle resp. Ionen einer Lösung als solche durch die Anwesenheit von colloiden (schleimigen) Stoffen nicht wesentlich beeinflusst wird, und in einer Hemmung der Bewegung der kleinsten Teilchen von Arzneistoffen und Giften an sich daher auch nicht die Erklärung der pharmakologisch-therapeutischen Wirkung der Mucilaginosa gesucht werden darf.*

Ausser diesen molekularen oder ionalen Bewegung finden aber in Flüssigkeiten und Lösungen sehr häufig noch andere Arten von Bewegung statt; Bewegungen von ganzen Flüssigkeitsteilen, welche, wie mir scheint gewöhnlich gegenüber der Diffusion wenig beachtet werden, obwohl sie für den Ablauf biologischer Vorgänge sehr wichtig, in einer nicht geringen

Anzahl von Fällen direkt notwendig sind. Der Uebergang der Moleküle einer Lösung in benachbarte Schichten durch Diffusion allein ist bekanntlich ein sehr langsamer.

In dem erwähnten Versuch von Graham (1) einer mit Wasser überschichteten Kochsalzlösung ist z. B. selbst nach 8 Tagen noch keine gleichmässige Verteilung der Salzmoleküle eingetreten. Im Organismus wird diesem Umstand allerdings vielfach durch die ausserordentliche Kleinheit (Dünne) der in Frage kommenden Flüssigkeitsschichten begegnet. Aber es bleiben Fälle genug — die Wirkung von Arzneimitteln an den Applikationsstellen, die Aufsaugung der Nahrungs- und Arzneimittel im Darmkanal, — wo die Lösung eine grössere Mächtigkeit (Dicke) besitzt. Würden nun in einer solchen die Moleküle zur absorbirenden Fläche (Grenzschicht) lediglich durch Diffusion geführt werden, so würde es viel längere Zeit dauern, bis die Wirkung eines eingedrungenen Arzneimittels oder resorbirten Nahrungsstoffes sich bemerkbar machen könnte, als es thatsächlich der Fall ist.

Es müssen daher Bewegungen höherer Ordnung (Bewegungen endlicher Massen) an dem Transporte der Moleküle zur resorbierenden Fläche beteiligt sein und es ist nicht schwer dieselben ausfindig zu machen. Ich nenne Flüssigkeitströmungen infolge von Concentrationsunterschieden, Strömungen bedingt durch Temperaturdifferenz, mechanische Strömungen, welche durch die Bewegung des ganzen Organes (Peristaltik) oder einzelner Teile (Flimmerepithel) hervorgerufen werden, ferner die Erschütterungen, welche durch den Pulsschlag bedingt sind und manches andere mehr.

Diese Bewegungen höherer Ordnung gehen nun bekanntlich in Flüssigkeiten mit sehr verschiedener Leichtigkeit vor sich, je nach ihrer Zähigkeit oder der Arbeit, welche bei eine solchen Verschiebung (inneren Reibung) von Flüssigkeitsschichten aufgewendet werden muss.

Dass die Zähigkeit colloider Flüssigkeiten bedeutend grösser ist als die von Wasser und einfachen Lösungen, ist eine bekannte Thatsache. Da ich indess über diese Grösse in Bezug auf die in den hier beschriebenen Versuchen benützten Mucilaginosa keine Angaben in der physikalischen Litteratur finden konnte, habe ich selbst einige orientirende Versuche angestellt, indem ich nach der Methode der Strömung der Capillaren verfuhr, d. h. die Zeit bestimmte, welche ein bestimmtes Quantum einerseits Wassers anderseits von schleimigen Lösungen braucht, um eine

(1) A. a. O., S. 218.

Glascapillare zu durchfliessen. Hierbei hatte ich mich der Beihilfe der Herren Professor Dr Grätz und Dr Wetzstein zu erfreuen, welch Letzterer zudem mir den bei seinen Untersuchungen über Abweichungen vom Poiseuille'schen Gesetz verwendeten Apparat(1) zur Benützung zu überlassen, die Freundlichkeit hatte.

Die Dimensionen des Apparates waren : Die Länge der Capillaren betrug 19,7 cm., die Halbaxen des eliptischen Querschnittes waren 0,04678 und 0,03742 cm.; das zum Durchströmen benützte Flüssigkeitsvolum betrug 0,604 cm.

Druck und Temperatur waren bei den einzelnen Versuchen annähernd constant.

Wasser beanspruchte nun zum Durchfliessen der Capillare die Zeit von 13 Minuten, Althaeaschleim (5 : 100) hingegen 26 Minuten 30 Sek., 1 proz. Stärke 1 Std. 30 Minut. 55 Sek., 10 proz. Lösung von Gummi arabicum 1 Std. 35 Min. 40 Sek.

Hieraus berechnet sich nach dem Poiseuille'schen Gesetz der Coefficient der inneren Reibung *n* oder die absolute Zähigkeit.

für Wasser bei 15° C. =	0,01130
» Althæaschleim (5 : 100) bei 14.3 =	0,0197 (8)
» Gummischleim (10 : 100) 15,4 =	0,0750 (3)
» Stärkekleister (1 : 100) bei 15,8 =	0,0741 (6)

Die Versuche zeigen auf's neue, dass die innere Reibung von Wasser und anderen Flüssigkeiten durch beigesetzte Mucilaginosa in therapeutisch üblicher Concentration sehr erheblich erhöht wird, oder mit anderen Worten, dass die Geschwindigkeit, mit der sich in colloiden Lösungen eine Bewegung von Flüssigkeitsschichten vollzieht, ausserordentlich viel geringer ist.

Ein bekanntes Beispiel hierfür bieten die Oelemulsionen. Ein Theil der Flüssigkeitschichten (Oeltröpfchen) ist hier, weil Oel und Wasser mit einander nicht mischbar sind, sichtbar und lässt daher unmittelbar erkennen, wie langsam unter dem Einflusse eines zugesetzten Mucilaginosum (Emulgens) die Verschiebungen dieser Schichten durch den Einfluss der Schwerkraft bis zur vollzogenen Trennung beider Flüssigkeiten sich vollzieht, im Gegensatz zur rasch erfolgenden Entmischung einer einfachen Schüttelmixtur von Wasser und Oel.

In der Erhöhung der inneren Reibung resp. in der Hemmung der Bewegung ganzer Flüssigkeitsschichten, durch welche Bewegung vielfach in weit höherem Grade

(1) *Ueber Abweichungen vom* Poiseuille'*schen Gesetz.* Wiedermann's Annalen 68, 441.

als durch die Bewegung einzelner Moleküle und Ionen (Diffusionsströmung) die physiologische und pharmakologische Wirkung von Stoffen sowohl örtlich wie resorptiv ermöglicht wird, ist mithin die empirisch gefundene und durch die vorausgegangenen Versuche nachgewiesene Wirkung der Mucilaginosa zu suchen.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY.

Sur les propriétés physiologiques de l'ibogine

PAR

M. LAMBERT.

Les habitants du Congo, de l'Oubanghi, du Cchari utilisent sous le nom d'*iboga* ou *aboua*, une plante à laquelle ils attribuent des propriétés excitantes prononcées. L'absorption de faibles quantités de racine leur permet d'effectuer sans fatigue et sans besoin de sommeil des travaux musculaires considérables et prolongés.

La description botanique de cette plante a été donnée par BAILLON, qui lui a donné le nom de tabernanthe iboga. Les échantillons qui ont servi à l'étude chimique de cette plante et permis d'obtenir l'alcaloïde, l'ibogine étudiée par nous, ont été déterminés par M. HECKEL.

L'ibogine a été obtenue par M. SCHLAGDENHAUFFEN en épuisant la plante par l'alcool. La solution alcoolique évaporée fournit un extrait qu'on reprend par l'eau acidulée. La liqueur filtrée additionnée d'ammoniaque donne un précipité jaunâtre qu'on recueille et fait cristalliser dans l'alcool. Les cristaux sont lavés à l'éther; on les fait ensuite cristalliser dans le même dissolvant.

M. HALLER préfère à cause de la facile altérabilité à l'air de l'ibogine traiter l'écorce de racines pulvérisée par un dixième de son poids de magnésie calcinée. Le mélange additionné d'eau forme une pâte homogène qui est séchée à l'étuve, puis épuisée à froid par de l'éther. La liqueur éthérée agitée avec de l'acide sulfurique étendu cède l'alcaloïde qui se combine à l'acide. En neutralisant la solution par une base et épuisant par

l'éther, on obtient l'alcaloïde qu'on purifie par cristallisations successives.

L'ibogine ainsi obtenue se présente sous la forme de cristaux blancs appartenant au système orthorhombique. Elle fond à 152°, est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme. Elle possède une saveur d'abord âpre et amère, puis ensuite fraîche. Elle a toutes les propriétés des alcaloïdes, ses solutions ont une réaction alcaline au tournesol; elle se combine aux acides pour former des sels incristallisables pour la plupart et donne avec le chlorure de platine un chloroplatinate qui a un aspect amorphe. M. HALLER lui assigne la formule provisoire $C^{26}H^{32}Az^{2}O^{2}$.

Notre étude a tout d'abord porté sur l'extrait d'iboga, dont une solution avait été obligeamment mise à notre disposition par M. SCHLAGDENHAUFFEN. Lorsque plus tard l'extraction de l'alcaloïde a pu être opérée, nous nous sommes servi de solutions aqueuses à titres divers renfermant l'ibogine sous forme de chlorhydrate ou de sulfate. Les phénomènes d'intoxication que nous avons observés ont été identiques; nous pouvons donc admettre que les symptômes manifestés par les animaux ayant reçu des injections d'extrait, étaient dûs à l'ibogine, et nous rapporterons seulement nos dernières expériences. Les derniers échantillons d'ibogine ont été mis à notre disposition par M. HALLER.

Action de l'ibogine sur la grenouille. — Effets généraux.

Lorsque l'on injecte dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille *(Rana temporaria et esculenta)*, des doses faibles de chlorhydrate d'ibogine, moindres que 0,005 gr., on n'observe généralement rien de particulier, mais si l'on répète l'injection les jours suivants, les grenouilles présentent dès la deuxième ou troisième une augmentation manifeste de l'excitabilité qui a disparu au bout de 24 heures. De nouvelles injections quotidiennes semblables amènent de la paralysie de plus en plus persistante et au bout d'un certain nombre entraînent la mort de l'animal.

Expérience I.

R. temporaria, 36 gr.

1er jour. Injection de 0,025 gr. de chlorhydrate d'ibogine. Rien de particulier.

2e jour. Même injection. 1 h. après l'injection excitabilité augmentée. Mouvements de fuite énergiques quand on la saisit.

3e jour. Aspect normal. Même injection. Les mouvements volontaires se font plus lentement. Ne cherche pas à fuir. A la suite de fortes excitations accès tétaniques.

4e jour. Rétablie. Même injection. Mouvements volontaires abolis, excitabilité réflexe très diminuée.

5e jour. Id., id., id.

6e jour. Id., id. Au bout d'une heure, mouvements disparus, membres postérieurs dans l'extension, respiration très lente.

7e jour. Id., id. Paralysie complète après une heure, respiration arrêtée, le cœur bat lentement et faiblement.

8e jour. Même état.

9e jour. Trouvée morte en rigidité.

A doses moyennes de 0,005 à 0,01 gr., l'ibogine détermine l'apparition plus rapide, et à la suite d'une seule injection, de phénomènes analogues. La grenouille paraît tout d'abord avoir de la difficulté à exécuter les mouvements volontaires. L'attitude se modifie; la flexion des pattes postérieures est moins accentuée; elles ne reviennent pas complètement à leur position quand on les place dans l'extension. Si l'injection a été faite sous la peau de l'une des cuisses, le membre correspondant est moins fléchi que l'autre. Puis la parésie augmente et gagne l'extrémité antérieure du corps qui s'affaisse, et bientôt l'animal reste immobile. De faibles excitations ne déterminent pas de réflexes. Sous l'influence d'excitations fortes, il se produit une série de secousses généralisées à caractère tétanique, mais aucun mouvement adapté à la fuite. Après cette série de secousses, que l'on n'observe d'ailleurs pas d'une façon constante, l'animal revient à sa position antérieure, les pattes étendues et sans mouvement. Les réflexes diminuent bientôt d'intensité, et disparaissent complètement. La grenouille est complètement inerte; les mouvements respiratoires se ralentissent et finissent par disparaître également. Le cœur bat très lentement. Cet état persiste un temps plus ou moins long, puis les mouvements respiratoires se rétablissent, les mouvements réflexes, puis volontaires, réapparaissent successivement et généralement au bout de 24 heures, le rétablissement est complet.

Expérience II.

R. esculenta, 88 gr. Température du laboratoire 15°.

A 11 h. Injection de 0,01 gr. d'ibogine.

11 h. 14'. Début de parésie. Placée sur le dos se retourne difficilement, ne cherche pas à fuir.

11 h. 40'. Parésie plus prononcée. Membres postérieurs dans l'extension.

11 h. 50'. Mouvements volontaires complètement disparus. Des excitations faradiques fortes ne déterminent pas de réflexes. Respiration arrêtée.

2 h. 40'. Rares mouvements respiratoires. Réflexes très faibles dans les membres postérieurs.

4 h. 40'. Réflexes plus énergiques.

Le lendemain matin complètement rétablie.

Des doses plus fortes, supérieures à 0,015 gr., sont généralement mortelles. La paralysie se produit plus rapidement. Elle est quelquefois précédée d'une courte période où l'excitabilité est légèrement augmentée. La mort survient au bout d'un temps variable. Le meilleur signe en est l'apparition de la rigidité. Le cœur bat souvent trop faiblement et trop lentement pour pouvoir être perçu sans ablation du sternum; et sa mise à nu suffit pour provoquer plus facilement la mort; de sorte qu'il est difficile de savoir si sans cette opération l'animal ne se serait pas rétabli. Les battements ventriculaires sont tellement ralentis à une phase avancée de l'intoxication qu'il s'écoule des phases de plusieurs minutes entre deux systoles successives. On serait ainsi tenté de conclure par un examen superficiel à un arrêt diastolique du cœur. Mais cette période de ralentissement se prolonge pendant plusieurs heures et lorsque le cœur est définitivement arrêté il se trouve en systole.

Expérience III.

R. temporaria, 37 gr.

A 4 h. 50'. Injection de 0,02 gr. d'ibogine.

4 h. 51'. Excitabilité augmentée, l'animal exécute des sauts répétés.

4 h. 55'. Les mouvements volontaires diminuent d'intensité.

5 h. Se retourne difficilement quand on la place sur le dos.

5 h. 10'. Mouvements volontaires abolis. Reste flasque les membres postérieurs étendus, mouvents réflexes très faibles, respiration ralentie.

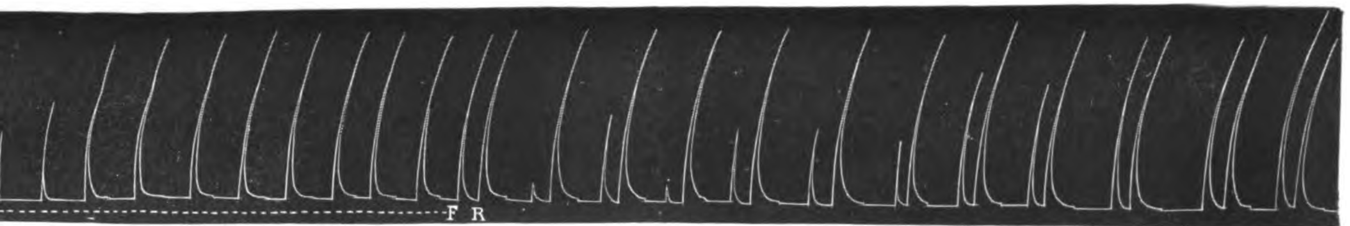
5 h. 20'. Excitabilité volontaire et réflexe disparue. Respiration arrêtée. Le cœur bat très lentement.

Le lendemain matin à 6 h. le cœur est arrêté, oreillettes distendues, ventricule en systole; la rigidité n'a pas encore débuté.

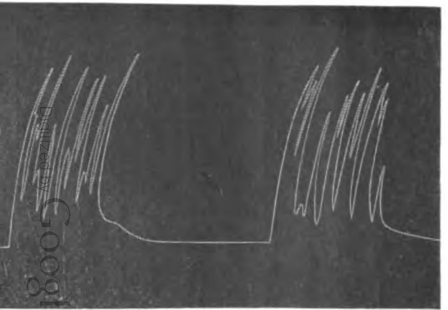
Le dose d'ibogine mortelle pour la grenouille varie assez notablement avec le poids, l'espèce et la température. Comme moyenne d'un grand nombre d'expériences nous pouvons donner pour la dose toxique par kilogramme de grenouille le chiffre de 0,50 gr.

Action de l'ibogine sur les divers appareils.

Muscles striés. — L'exitabilité musculaire n'est pas influencée chez les



Persistance de l'excitabllité musculaire et nerveuse chez une grenouille paralysée par une injection souscutanée de 0,02 gr. d'ibogine.
Excitations du sciatique par des chocs d'induction graduellement croissants.



. 2. — Réflexes tétaniques après disparition des mouvements volontaires. Myographe de Marey ; Grenouille ; Inj. de 0,01 d'ibogine.

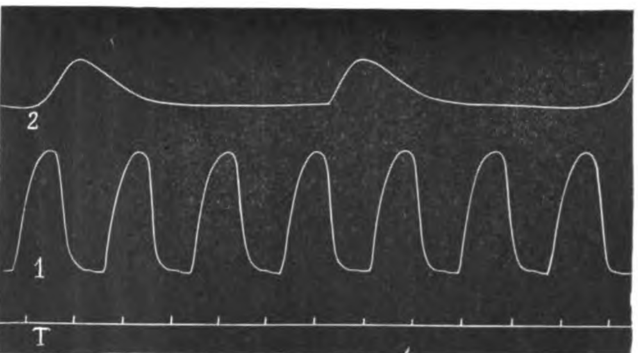


Fig. 3. — Ralentissement du cœur par instillation de chlorhydrate d'ibogine à 1/100e. Cardiographe Ranvier.
T : temps en secondes ; 1 : tracé avant instillation ; 2 : 1 heure après.

Pour constater ces faits il est nécessaire d'opérer sur des grenouilles ayant reçu une dose moyenne de poison, et peu de temps après l'apparition de la paralysie complète. A dose mortelle lorsque l'empoisonnement est très avancé, on observe souvent une diminution et même une abolition de l'excitabilité musculaire; mais ce phénomène n'est sans doute dû qu'indirectement à l'action du poison.

Appliquée localement sur le muscle, une solution neutre de chlorhydrate d'ibogine au 1/500e détermine un raccourcissement léger qui s'établit lentement et graduellement. En reliant le tendon du gastrocnémien au myographe et versant sur le muscle quelques gouttes de la solution, on obtient à la place d'une ligne droite horizontale, une ligne oblique ascendante, plusieurs tracés successifs peuvent être obtenus sans déplacement de l'appareil. La même action modificatrice de l'élasticité musculaire fait que plusieurs secousses successives s'inscrivent suivant une ligne ascendante, la ligne d'énergie décroissante ne regagnant pas le point de départ de la courbe d'énergie croissante. Malgré cet effet du poison, on n'observe pas à semblable dose de différences sensibles dans l'amplitude des secousses. Il en est autrement si l'on emploie une solution plus concentrée; le muscle entre alors assez rapidement en rigidité et devient complètement inexcitable. Avec la solution à 1/50e la rigidité est complète au bout de 10 minutes. Nous nous sommes assurés que ce fait ne pouvait pas être attribué à la présence d'acide dans la solution, il se produit avec des liqueurs rigoureusement neutres. D'autre part on ne l'observe qu'en faisant des instillations directes sur le muscle. L'élasticité et la tonicité ne sont pas influencées par une injection générale d'ibogine, même à dose mortelle.

Nerfs. — Les nerfs moteurs conservent intégralement leur excitabilité au moment où la grenouille est complètement paralysée. Elle disparaît au contraire lorsque sous l'influence de doses fortes la grenouille est paralysée depuis assez longtemps. L'abolition des mouvements volontaires et réflexes qui apparaît peu de temps après l'injection n'est donc pas dûe à un empoisonnement des muscles ni des troncs nerveux.

Les secousses commencent à apparaître à la rupture du courant inducteur quand la distance des bobines est de 12 centimètres pour les nerfs, de 8,5 pour les muscles (petit chariot de Du Bois-Reymond, 2 piles Leclanché).

Expérience V.

R. temporaria, 54 gr. reçoit à 6 h. 30′ du soir 0,01 gr. de chlorhydrate d'ibogine. Le lendemain à 9 h. 40′ complètement retablie. Nouvelle injection semblable. A 11 h., paralysie complète. Le jour suivant, à 11 h. réflexes faibles, nouvelle injection. A 4 h. 20′ la paralysie est complète, le cœur bat très faiblement et lentement, la grenouille est fortement œdématiée, les muscles et les nerfs sont complètement inexcitables.

Lorsqu'on fait baigner dans une solution d'ibogine au 1/50e le nerf d'une préparation de grenouille, il perd rapidement son excitabilité et sa conductibilité. Ce fait n'est pas contradictoire avec la persistance des propriétés nerveuses chez l'animal empoisonné par une injection sous-cutanée, la dilution devenant plus grande par suite de la répartition de la substance dans tout l'organisme.

Expérience VI.

Une grenouille est sacrifiée et l'on fait rapidement la préparation des pattes des deux côtés. A 4 h. 35′ le nerf de l'une est placé dans un verre de montre contenant quelques gouttes d'une solution d'ibogine à 1/50e, et celui de l'autre dans de l'eau distillée. On a vérifié que leur excitabilité est identique (distance R. S. 13, F. S. 10,5).
4 h. 50′. 1er nerf, complètement inexcitable; 2me nerf, R. S. 10, F. S. 8; les muscles ont la même excitabilité R. S. 7, F. S. 5,5.

Les muscles sont alors placés respectivement dans l'ibogine et dans l'eau; le premier a perdu toute excitabilité au bout de 15 minutes, tandis que celle du second est conservée, le premier muscle est en rigidité.

L'injection d'ibogine ne paraît pas exercer d'influence appréciable sur la restauration des muscles fatigués. Nous avons un grand nombre de fois pris sur la grenouille des courbes de fatigue avant et après injection sans observer de différences. L'expérience était faite de la manière suivante : le nerf sciatique d'une grenouille était sectionné et son bout périphérique excité rythmiquement à l'aide d'excitations induites, les interruptions du courant inducteur étaient faites par un métronome. Lorsque le muscle ne répondait plus aux excitations, on le laissait reposer quelques minutes; l'expérience était répétée trois fois de suite avec des repos semblables; puis recommencée de la même manière à différentes phases de l'intoxication produite par une injection d'ibogine.

Centres nerveux. — L'excitabilité réflexe disparait chez la grenouille peu de temps après les mouvements volontaires. Il en résulte que l'intoxication porte sur les centres supérieurs avant d'atteindre la mœlle. Au moment où

tout mouvement a disparu, l'excitation électrique du bout central du sciatique est inefficace, alors que les nerfs moteurs et les muscles ont gardé intactes leurs propriétés. La destruction de la mœlle à l'aide d'un stylet, introduit dans le canal rachidien, ne détermine que quelques brèves secousses au lieu de la tétanisation intense et généralisée produite par cette manœuvre chez la grenouille normale.

Il est facile de se rendre compte que l'abolition de la sensibilité n'est pas due à une action sur les filets nerveux sensitifs, mais sur leurs terminaisons centrales ou sur les centres eux-mêmes, en injectant l'ibogine dans le train antérieur d'une grenouille séparée en deux tronçons par une ligature abolissant leur continuité circulatoire, mais gardant leur continuité nerveuse. Les réflexes disparaissent dans tout le corps de l'animal.

Avant la disparition de l'excitabilité réflexe, on observe parfois chez les grenouilles injectées, à la suite de fortes excitations, quelques séries de secousses successives analogues à celles du début du tétanos strychnique (fig. 2). Mais ce fait est inconstant et fugace; il ne se manifeste que pendant quelques instants après la disparition des mouvements volontaires. Le plus souvent l'excitabilité réflexe n'est pas sensiblement modifiée, (même lorsqu'on se place dans les conditions expérimentales les plus favorables en opérant sur des grenouilles excérébrées et en injectant des doses faibles), avant le stade de sa disparition.

La section de la mœlle à sa partie moyenne ne modifie pas les symptomes toxiques; les mouvements réflexes sont abolis aussi bien dans la portion postérieure que dans la portion antérieure; leur perte n'est donc pas due à une inhibition d'origine centrale.

Cœur. — L'injection d'ibogine produit un ralentissement très prononcé du cœur de la grenouille. Ce ralentissement s'établit (fig. 3) quelques minutes après l'injection, et précède les autres symptomes d'intoxication. Il persiste un temps plus ou moins considérable suivant les doses. Si la quantité injectée est insuffisante pour produire la mort, le cœur s'accélère de plus en plus de manière à regagner son rythme normal; en même temps que la respiration et la motilité réapparaissent. Si la dose est mortelle le ventricule présente de longues pauses, ses systoles successives pouvant être espacées par des périodes de plusieurs minutes. L'arrêt définitif paraît toutefois se faire en systole. On observe souvent des oscillations de tonicité, le ventricule étant tantôt contracté, tantôt relaché. Dans ce cas les systoles auriculaires ont des alternatives d'accélération et de ralentissement.

La phase de ralentissement est précédée, chez les grenouilles qui ont

reçu l'ibogine en injection, par une phase arythmique (fig. 4), les battements cardiaques sont accélérés pendant quelques minutes, puis ralentis, et plusieurs périodes de ralentissement et d'accélération peuvent se succéder avant l'établissement d'un rythme ralenti régulier. En même temps se montrent des oscillations dans l'énergie. L'amplitude des systoles devient inégale; une systole normale est suivie de trois ou quatre autres d'amplitude décroissante et se succédant de moins en moins rapidement. A ce moment les systoles auriculaires et celles du ventricule sont concordantes. A une phase plus avancée de l'intoxication, les oreillettes gardent un rythme régulier, tandis que les systoles ventriculaires, d'amplitude égale, se montrent par groupes périodiques de 2, 3 ou 4 systoles séparées par des pauses. L'apparition de ces périodes ne se fait que chez les grenouilles qui ont reçu une injection de dose forte et dont le ralentissement est définitif. Au contraire les périodes d'accélération et de ralentissement du début de l'intoxication avec persistance de la concordance auriculo-ventriculaire se montrent chez des grenouilles ayant reçu des doses non mortelles (fig. 5).

Expérience VII.

R. temporaria, 35 gr. Température du laboratoire 15°. Mise à nu du cœur.

	Battements ventriculaires par minute.	
11 h.	22	
11 h. 5'		Injection de 0,02 gr. chlorhydrate d'ibogine.
11 h. 10'	9	Mouvements réflexes et volontaires conservés.
11 h. 15'	4	Les mouvements volontaires diminuent.
11 h. 20'	2	Diminution plus accentuée de la motilité. Respiration persiste.
11 h. 25'	4	Réflexes faibles. Respiration très ralentie.
11 h. 50'	Une systole toutes les 3 minutes, les oreillettes battent régulièrement 4 par minute.	Mouvements et respiration abolis.

Expérience VIII.

R. temporaria, 39 gr. A 1 h. 55', injection de 0,01 gr. de chlorhydrate d'ibogine. Tous les mouvements sont abolis à 3 h. 30'. Le cœur est mis à nu.

	Battements ventriculaires par minute.
3 h. 50'	7
4 h.	5
4 h. 10'	5
4 h. 25'	5
4 h. 45'	5
5 h.	7
6 h. 10'	10

Cette expérience montre la tendance du cœur à reprendre son rythme normal quand la dose n'est pas trop forte. Le rétablissement complet



Fig. 4. — Arythmie du début de l'intoxication. Injection de 0,02 gr. de chlorhydrate d'ibogine. Cœur de grenouille. Cardiographe Ranvier.



Fig. 5. — Groupes périodiques à la phase avancée de l'intoxication. Injection de 0,02 d'ibogine.



Fig. 5. — Tracé montrant l'ascension de la ligne joignant les points de départ des systoles. Cardiographe Ranvier. Cœur de grenouille.
En I, instillation de quelques gouttes de chlorhydrate d'ibogine à 1/250e. Ligne inférieure : temps en secondes.

est mieux observable, quand la mise à nu du cœur n'a pas été effectuée.

Les instillations directes, sur le cœur de solutions d'ibogine produisent un effet analogue à ceux que déterminent les injections. Cependant les alternatives d'accélération et de ralentissement du début font défaut, ce qui doit leur faire assigner une origine centrale. Sous l'influence des instillations, le cœur se ralentit; si on les répète avec une solution au 1/50e, le ralentissement s'accentue de plus en plus; puis les battements des oreillettes et du ventricule deviennent discordants, les premiers continuent à être réguliers, tandis que les seconds présentent des groupes périodiques de systoles séparés les uns des autres par des pauses et finalement le cœur s'arrête définitivement. En s'aidant de l'inscription graphique, on peut voir que la ligne qui joint les débuts des systoles n'est pas une horizontale, mais une oblique ascendante, la tonicité du cœur est donc augmentée.

Avec une solution au 1/100e, une seule instillation détermine un ralentissement passager; au bout de quelque temps le cœur reprend ses battements avec leur rythme primitif.

Les solutions plus étendues, au 1/500e, renforcent légèrement et d'une manière passagère l'énergie systolique.

Le ralentissement déterminé par l'ibogine ne disparaît pas lorsqu'on fait agir sur le cœur une solution d'atropine. On l'observe également en faisant avec le cœur détaché une circulation artificielle et en inscrivant le volume du cœur. Dans ces conditions une dilution très grande de l'ibogine dans le liquide de circulation (liquide d'ALBANESE) produit déjà un effet actif. La circulation à travers le cœur d'une telle solution au titre de 1/10000e suffit pour l'arrêter en quelques instants.

Cœurs lymphatiques. Les cœurs lymphatiques sont complètement arrêtés dès l'apparition de la paralysie.

Respiration. Les doses faibles n'agissent pas plus sur le rythme respiratoire que sur la motilité. Les doses moyennes ou fortes amènent un ralentissement peu de temps après l'injection. Ce ralentissement s'accentue de plus en plus jusqu'à l'arrêt complet, définitif ou non suivant les doses. Lorsque la respiration est notablement ralentie, il se produit souvent de la respiration périodique. Après un certain nombre de mouvements respiratoires survient une pause qui peut durer plusieurs minutes, suivie de nombreux mouvements de respiration et ainsi de suite.

Expérience IX.

R. temporaria, 72 gr. Température du laboratoire 15°.

Le nombre des mouvements respiratoires de cette grenouille, laissée en liberté dans un grand bocal, est de 60 par minute.

4 h. 40'.	Injection de 0,02 gr. de sulfate d'ibogine.	
4 h. 45'.	Nombre de resp., 48 par minute.	
4 h. 50'.	» » » 44 » »	
4 h. 55'.	» » » 38 » »	
5 h. 10'.	» » » 20 » »	
5 h. 20'.	» » » 12 » »	Longues pauses respiratoires. Placée sur le dos, ne se retourne pas.
5 h. 50'.	» » » 8 » »	Réflexes très faibles.
6 h. 15'.	» » » 0 » »	Motilité volontaire et réflexe disparue.

Le lendemain, à 2 heures, les mouvements respiratoires recommencent à apparaître.

La circulation capillaire n'est tout d'abord pas influencée par l'injection d'ibogine. Au bout d'un certain temps elle se ralentit progressivement jusqu'à s'opérer avec une lenteur extrême au moment où la grenouille est complètement paralysée. Le calibre des vaisseaux n'est pas sensiblement modifié.

La pupille se dilate légèrement pendant la phase de paralysie. L'instillation directe d'ibogine est sans action sur son diamètre.

Animaux à sang chaud. — ACTION GÉNÉRALE. — Nous avons observé l'action de l'ibogine sur le cobaye, le lapin et le chien. D'une façon générale on peut dire que la toxicité est plus grande chez ces animaux que chez la grenouille.

La dose mortelle pour le cobaye est d'environ 0,075 gr. par kilogr. Une injection souscutanée faite à cette dose détermine après quelques minutes des accès convulsifs généralisés; bientôt après, l'animal reste paralysé et insensible, la respiration devient très lente et la mort survient par arrêt respiratoire. L'ouverture immédiate du thorax permet de constater la persistance des battements du cœur après la cessation des mouvements respiratoires.

Si la dose est plus faible, les symptômes d'intoxication se réduisent tout d'abord à des frissons généralisés. Tout le corps est secoué de tremblements qui augmentent d'intensité; puis l'animal devient moins excitable, il reste en place et ne cherche pas à fuir quand on le dérange; les mouvements deviennent difficiles pendant un certain temps, puis se rétablissent graduellement et au bout de quelques heures, l'animal a repris son aspect normal.

Expérience X.

Un cobaye mâle de 265 gr. reçoit à 2 h. 25' une injection souscutanée de 0,01 gr. de chlorhydrate d'ibogine. Immédiatement après l'injection il paraît normal.

2 h. 30'. Frissons.

2 h. 45'. Tremblements généralisés de tout le corps, excitabilité diminuée, mouvements difficiles.

3 h. Reste immobile, couché sur le flanc.

Cet état se prolonge jusque 4 h. 30', les mouvements réapparaissent et à 5 h. l'animal paraît complètement rétabli.

Expérience XI.

Cobaye mâle de 300 gr. Reçoit à 3 h. 5' 0,02 gr. de chlorhydrate d'ibogine.

A 3 h. 20' accès de convulsions généralisées ressemblant à un accès tétanique. La crise dure environ une demi minute et après une courte rémission est suivie de deux autres semblables. Après la troisième la respiration persiste quelques instants très ralentie et s'arrête définitivement à 3 h. 25'.

Chez le lapin l'ibogine produit des effets analogues. Une dose de 4 centigr. chez un animal de 2,500 kilogr. ne paraît pas avoir d'action générale. Vingt minutes après l'injection d'une dose double, soit 8 centigr. l'équilibre du corps devient difficile, la motilité des pattes postérieures d'abord, puis des pattes antérieures disparaît, et l'animal reste incapable de changer de place pendant une ou deux heures. A cette période, la sensibilité du tronc paraît abolie, les excitations du corps restent inefficaces, tandis que la motilité et la sensibilité de la tête sont conservées.

Chez le chien, des doses faibles, inférieures à 0,02 centigr. par kilogr., paraissent avoir une action cérébrale. Le caractère de l'animal se modifie, il reste dans un coin, ne reconnait pas son maître, gronde ou lance des aboiements de timbre particulier. De temps en temps il est pris de légers frissons. Au bout d'une heure ou deux le retour à l'état normal est complet.

A dose plus forte le premier effet de l'injection est la production de frissons, d'abord légers, puis plus intenses qui secouent tout le corps. Brusquement l'animal est pris d'une attaque de convulsions. Il tombe sur le côté, reste quelques instants tétanisé, puis est agité d'une série de secousses violentes. Ces accès se répètent plusieurs fois. Après le premier l'équilibre du corps est encore possible; mais bientôt la station debout ne peut plus se faire; les pattes postérieures restent allongées; l'animal cherche à se maintenir avec les pattes antérieures sans y réussir. Elles glissent de chaque côté en s'écartant d'une façon caractéristique. Au début la respiration est accélérée, et le cœur bat également plus rapidement. La température rectale augmente. Les pupilles sont dilatées. La sécrétion salivaire ne semble pas modifiée. Cet état peut se prolonger pendant plusieurs heures, avec immobilité complète des muscles du tronc. La conscience paraît cependant conservée; l'animal remue la tête et suit les mouvements des personnes qui l'observent. Parfois au cours d'un de ces

mouvements de la tête, celle-ci a une brusque flexion comme si le chien était assoupi. Quand la dose n'est pas mortelle, les mouvements se rétablissent peu à peu et le lendemain l'animal ne paraît pas avoir gardé trace de l'intoxication. Si au contraire la dose a été forte, la respiration se ralentit de plus en plus et s'arrête, le cœur continuant encore à battre pendant quelques instants. La dose toxique moyenne est de 0,06 par kilogr.

Expérience XII.

Un petit chien griffon de 2,800 kilogr. reçoit à 10 h. 20′ du matin 0,12 centigr. de chlorhydrate d'iboga en injection souscutanée, quelques minutes après grands frissons généralisés, puis accès convulsifs.

A 10 h. 35′, les convulsions ont cessé, les pattes fléchissent, les antérieures glissent en s'écartant et ne peuvent plus soutenir le poids du corps. Le tronc de l'animal parait complètement paralysé à 10 h. 45′; les mouvements de la tête sont conservés. Cet état reste stationnaire jusque 2 heures; puis les mouvements réapparaissent. A 6 h. il ne reste qu'un peu de difficulté dans la marche. Le lendemain l'animal est complètement rétabli.

ACTION LOCALE. — Outre les phénomènes généraux décrits ci-dessus, on observe constamment chez les animaux une diminution ou une abolition de la sensibilité au point d'injection. Lorsque la dose est faible, ce fait est le seul signe auquel se limite l'action de l'ibogine.

L'injection paraît d'abord un peu douloureuse, mais quelques secondes après, si par exemple elle a été faite sous la peau de l'une des cuisses, de fortes excitations telles que pincements, piqûres, coupures appliquées sur cette cuisse, ne produisent pas la moindre réaction de l'animal. Ce fait est très net chez le chien et le lapin avec 1 c.c. d'une solution d'ibogine au centième. L'anesthésie est complète pendant un quart d'heure environ, sans qu'il se produise le moindre trouble de motilité. L'animal ne paraît nullement incommodé et réagit normalement aux excitations portées à tout autre endroit du corps que la région voisine du point d'injection.

Cette action anesthésiante locale peut s'observer également sur l'œil. L'instillation de quelques gouttes d'une solution au centième chez le chien ou le lapin produisent une diminution très nette de la sensibilité cornéenne. Le diamètre de la pupille n'est pas modifié; il se produit en même temps que l'anesthésie un peu de congestion des vaisseaux de la conjonctive. Avec trois ou quatre gouttes d'une solution au cinquantième, la sensibilité est complètement abolie en quelques minutes.

Chez l'homme on observe des résultats analogues. L'instillation est un peu douloureuse, elle produit une sensation caustique pénible avec la solution au cinquantième; mais cettte sensation est peu persistante et

quelques instants après on peut toucher la cornée et la conjonctive sans provoquer la moindre sensation. L'anesthésie persiste pendant quelque temps, puis disparaît progressivement.

En badigeonnage sur la langue la solution d'ibogine à 1/50e donne une sensation d'amertume prononcée et très persistante; la sensibilité au doux et à l'amer appréciée avec des solutions de strychnine et de sucre est sensiblement diminuée après quelque temps; la sensibilité tactile n'est pas abolie.

L'ibogine paraît donc agir comme un anesthésique. Une goutte d'une solution à 1/100e en pénétrant sous la lamelle arrête en quelques instants les mouvements très actifs d'une série d'infusoires non déterminées.

Action sur le cœur et la circulation.

L'accélération du cœur que l'on observe chez les chiens ayant reçu l'ibogine à dose convulsivante est un effet secondaire à l'accélération respiratoire. On ne l'observe pas chez les animaux curarisés.

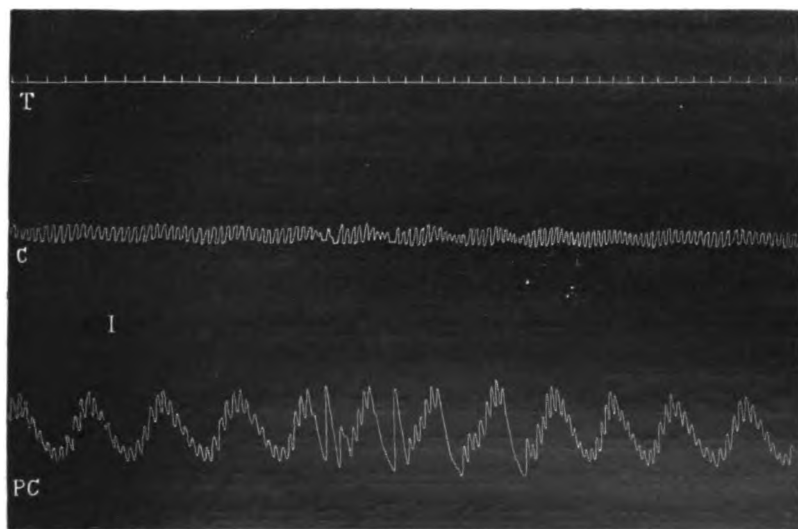


Fig. 6. — Effet de l'ibogine sur le cœur et la pression.

T : temps en secondes; C : sonde ventriculaire; PC : pression carotidienne.
En I, injection intraveineuse de 4 c.c. de solution contenant 0,04 gr. d'ibogine.
Chien de 21 kilogr.

Dans ces conditions si la dose injectée est faible on observe simplement un peu de ralentissement au moment de l'injection, ou quelques irrégularités sans que la pression soit sensiblement influencée, et après quelques instants la circulation se fait comme auparavant (fig. 6).

Sur le tracé ci-joint on peut voir l'effet d'une dose faible. Il est relatif à un chien de 21 kilogr. curarisé à limite. Les battements du cœur sont enregistrés par une sonde introduite dans le ventricule droit ; la pression par un manomètre de FRANÇOIS-FRANCK en relation avec la carotide. Sous l'influence d'une injection de 4 c.c. de solution correspondant à environ 4 centigr. d'ibogine, le cœur a quelques irrégularités, mais reprend bientôt son rythme normal. La pression n'est pas modifiée.

Des doses fortes déterminent une diminution graduelle de la pression qui paraît tenir à un affaiblissement dans l'énergie des contractions cardiaques. Chez les animaux curarisés où la respiration est entretenue artificiellement, malgré une pression très faible les battements du cœur peuvent persister très faibles pendant fort longtemps. Sur un animal intact l'injection intraveineuse de doses très fortes amènent rapidement l'arrêt respiratoire et secondairement l'arrêt du cœur.

Nous donnons un exemple de la chûte de pression se rapportant à une chienne de 5 kilogr. curarisée (fig. 7). L'énergie du cœur est appréciée par une baguette de verre introduite par la jugulaire dans le ventricule droit et reliée à un tambour de MAREY (1). La pression carotidienne est indiquée par un manomètre de FRANÇOIS-FRANCK ; le volume du rein est enregistré au moyen de l'appareil d'HALLION et COMTE. On voit sur le tracé la pression carotidienne baisser fortement sous l'influence d'une injection intraveineuse de solution contenant environ 0,08 gr. ibogine. L'énergie du cœur diminue parallèlement. Sous l'influence de deux nouvelles injections le cœur s'est ralenti, la pression s'est maintenue vers 2 centimètres pendant toute la durée de l'observation, c'est-à-dire pendant plus de trois heures.

La diminution de l'énergie du cœur tient à une action directe de l'ibogine sur le cœur. Lorsque le ralentissement est prononcé, la double vagotomie n'accélère pas les battements cardiaques, et à ce moment les nerfs gardent encore leur excitabilité. En excitant leur bout périphérique, on accentue le ralentissement et la chûte de pression.

Sur un petit chien de 2,500 kilogr. on prend la pression carotidienne qui oscille entre 11 et 12 centimètres Hg. On injecte en plusieurs fois 0,035 gr. de chlorhydrate d'ibogine par la veine saphène. Il se produit

au moment où on fait la double vagotomie. Le tracé montre que le cœur continue à se ralentir. L'excitation électrique portée successivement sur

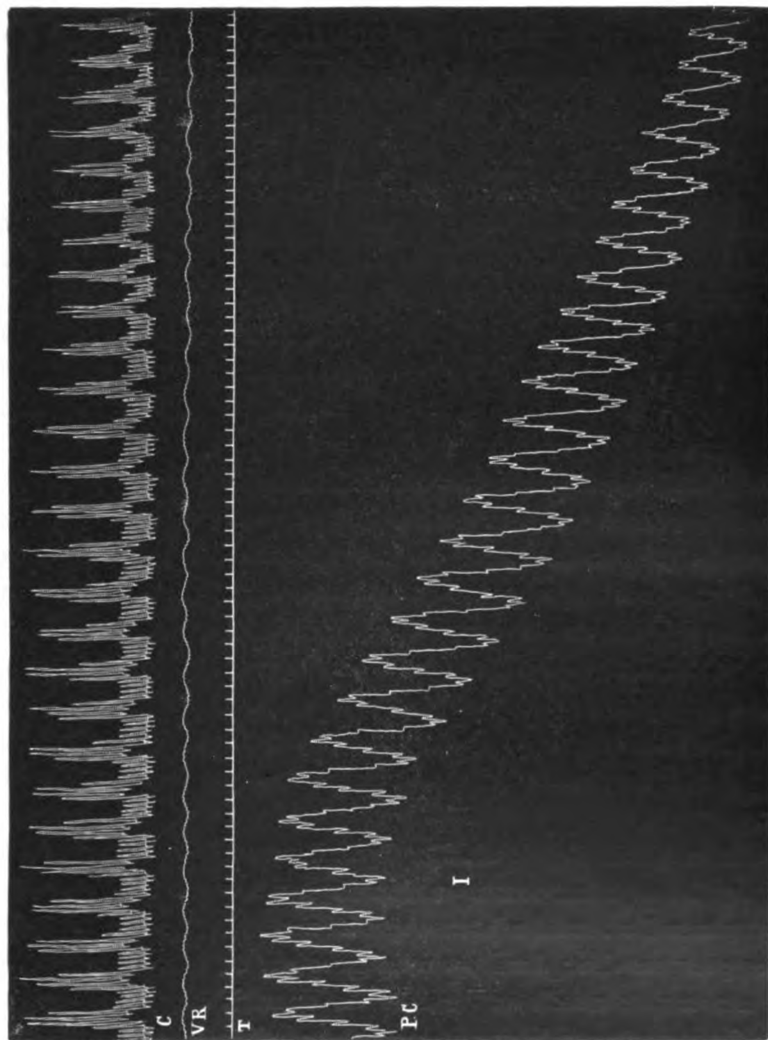


Fig. 7. — Effet des doses fortes d'ibogine sur le cœur et la pression. C : ventricule droit ; VR : volume du rein ; T : temps en secondes ; PC : pression carotidienne. En I, injection de 0,08 gr. d'ibogine. Chienne de 5 kilogr.

les bouts périphériques des deux pneumogastriques diminue la pression et ralentit le cœur encore davantage (fig. 8).

De l'ensemble des résultats exposés ci-dessus on peut conclure que l'action de l'ibogine s'exerce surtout sur le système nerveux et sur le cœur.

La sensibilité et l'excitabilité réflexe sont diminuées puis abolies chez les animaux à sang chaud; la paralysie centrale est précédée d'une courte

période d'excitation décelée par l'apparition de convulsions. La persistance de la conscience et des réflexes encéphaliques au moment où la paralysie du tronc est complète semble indiquer que l'ibogine agit sur les centres intermédiaires; la mort par arrêt respiratoire indique que le bulbe est atteint.

Le cœur est ralenti et la pression diminuée par une action directe sur cet organe; l'action tonique des pneumogastriques est supprimée sans que ces nerfs perdent leur excitabilité.

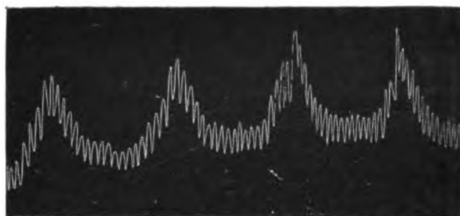
Les muscles et les nerfs moteurs gardent leurs propriétés, sauf chez la grenouille à une phase avancée de l'intoxication quand la dose est mortelle et que la paralysie persiste depuis longtemps.

Le tableau de l'intoxication iboginique présente aussi bien chez la grenouille que chez les animaux à sang chaud de nombreuses analogies avec celui que détermine la cocaïne. L'action anesthésiante, les convulsions, l'attitude des animaux paralysés, les doses mortelles, le mécanisme de la mort sont si voisins qu'il serait souvent difficile de distinguer à première vue les animaux intoxiqués par l'une ou l'autre de ces substances. Il existe cependant des différences. L'une des principales est la brièveté de la période d'excitation qui ne se montre qu'à dose assez forte par la production de convulsions. Jamais on n'observe avec des doses faibles l'action excitante psychique caractéristique de la cocaïne; les animaux semblent bien avoir une sorte d'ivresse, mais restent en place et ne se livrent pas aux courses désordonnées du début de l'empoisonnement cocaïnique. L'ibogine ne possède pas d'action vaso-constrictive et ne paralyse pas les nerfs d'arrêt du cœur.

Il est assez difficile d'après cela d'expliquer l'usage fait par les indigènes de l'iboga qu'ils emploient comme en d'autres pays la coca ou la kola pour effectuer un travail musculaire intense sans alimentation. Les explications proposées pour ces deux dernières substances ont été leur action sur le système nerveux, le muscle ou l'énergie du cœur. L'ibogine ne paraît pas agir directement sur le travail musculaire. Chez la grenouille les muscles épuisés par de fréquentes excitations de leur nerf moteur ne



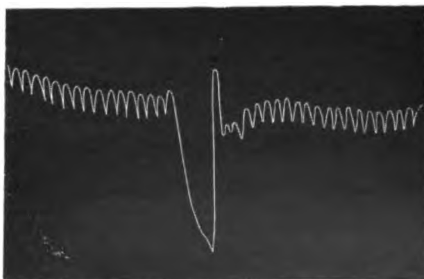
1. Pression au début; oscille entre 11 et 12.



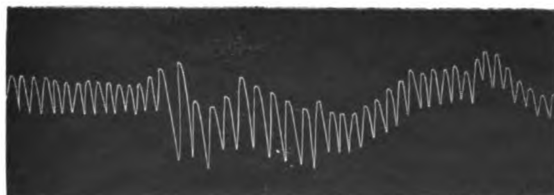
2. Après l'injection immédiatement avant la vagotomie.



3. Après double vagotomie, ralentissement plus accentué.



4. Persistance de l'excitabilité des pneumogastriques. Excit. du b. pér. du pn. dr.



Excit. du b. p. de la g.

Fig. 8. — Pression carotidienne chez un chien de 2500 gr., non anesthésié. Injection intraveineuse de 0,035 gr. d'ibogine.

rapprochement au point de vue physiologique de ces deux substances employées par les indigènes dans des buts analogues paraît offrir un certain intérêt. VON ANREP à qui l'on doit l'un des premiers et des plus importants travaux d'ensemble sur la cocaïne arrivait à cette conclusion que les propriétés de cet alcaloïde n'expliquent pas l'action merveilleuse que l'on attribue aux feuilles de coca.

Index bibliographique.

DYBONSKI et LANDRIN : *Sur l'Iboga, sur ses propriétés excitantes, sa composition et sur l'alcaloïde nouveau qu'il renferme, l'ibogaïne.* C.R., 4 nov. 1901.

HALLER et HECKEL : *Sur l'ibogine, principe actif d'une plante du genre Caberna montana originaire du Congo.*

PHISALIX : *Sur les propriétés physiologiques de l'ibogaïne.* Soc. de Biol., 7 déc. 1901.

LAMBERT : *Sur l'action physiologique de l'ibogine.* Soc. de Biol. 14 déc. 1901.

LAMBERT et HECKEL : *Sur la racine d'iboga et l'ibogine.* C.R., 23 déc. 1901.

Nancy, décembre 1901.

Aus dem Institute für physiolog. Chemie und Pharmakologie der Universität Rostock (Dir. Prof. Dr Kobert).

Ueber die sogenannte körnige Entartung der roten Blutkörperchen bei Vergiftungen.

von

Dr Albert KEIL,
Arzt aus Pyritz i. Pomm.

I. Literarische Uebersicht.

1. Ueber Hamel's klinische Beobachtungen.

Durch eine eingehende Arbeit hat vor mehr als 10 Jahren R. Heinz (1) dargethan, dass das Phenylhydrazin und seine Derivate schwere morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen hervorrufen. Er zeigte ferner, dass diese Veränderungen von den bisher aus der Pathologischen Anatomie bekannt gewordenen grundverschieden sind. Er schildert dieselben selbst folgendermassen : « Es entstehen in jedem einzelnen roten Blutkörperchen ein oder mehrere kleine (runde, ovale oder zackige) Körnchen, welche durch starke Lichtbrechung schon im ungefärbten, ohne jeden Zusatz eines Reagens angefertigten Präparate vollkommen deutlich hervortreten. Noch prägnanter wird das Bild, wenn man zu dem veränderten Blute Methylviolett-Kochsalz hinzusetzt, denn dadurch färben sich diese Gebilde intensiv blau und heben sich nun aufs Deutlichste von der gelben Blutscheibe ab. Die starke Affinität zu dem Farbstoff weist darauf hin, dass die Körnchen abgestorbenes Protoplasma vorstellen. Wir haben es also hier mit einer eigentümlichen partiellen Nekrose der Säugetiererythrocyten zu thun, bei der ein bestimmter kleiner Teil der Blutscheibe abstirbt, während der Rest zunächst noch funktionsfähig

(1) Virch. Arch., Bd. 122, 1890. p. 112.

bleibt. Nach einigen Tagen stirbt auch er ab. » In einer zweiten (1), ungemein umfassenden und nicht nur für den Pharmakologen sondern in mindestens eben so hohem Grade auch für den Physiologen, Histologen und vergleichenden Anatomen interessanten Arbeit bespricht derselbe Autor die morphologischen Aenderungen, welche durch eine Reihe von Stoffen wie *Anilin, Toluylendiamin, Amidophenol, Nitrobenzol, Dinitrobenzol, Natriumnitrit, Nitroaethan, Phenylhydroxylamin, Hydroxylamin* etc. an den roten Blutkörperchen der Kalt- und Warmblüter hervorgerufen werden. Er verfolgt die kranken roten Blutkörperchen bis zu ihrem völligen Untergange und zwar bei Vertretern sehr verschiedener Tierklassen. Endlich beschreibt er die Regeneration der roten Blutkörperchen bei all diesen Tieren aufs Genauste. Ich würde, wenn diese Arbeit mir beim Beginn meiner eigenen kleinen Untersuchung vorgelegen hätte, dieselbe entweder gar nicht oder vielleicht wenigstens in anderer Weise gemacht haben. Leider aber erschien diese Arbeit von HEINZ erst, als meine Schrift bereits als Dissertation gedruckt vorlag. Ich bin auch hinterher nicht im stande, die vielen Versuche, zu welchen ich durch HEINZ mich gedrängt fühle, auszuführen, sondern muss diese anderen überlassen und meine Versuche hier unverändert zum Abdruck bringen. Ich gehe daher weiter in der Besprechung der mich angehenden Literatur.

Unlängst veröffentlichte Dr. HAMEL (2) in tabellarischer Form die Ergebnisse von Untersuchungen, die er im Anschlusse an die Arbeiten von Prof. GRAWITZ und LITTEN (3) über basophile Körnelung der roten Blutkörperchen gewonnen hatte, und zeigt an einer Reihe von 25 Fällen, dass die erwähnte körnige Degeneration, denn um eine solche handelt es sich, besonders auch bei Bleivergiftung vorkommt. Schon bei Formen derselben, die noch gar keine Krankheitserscheinungen hatten hervortreten lassen, fanden sich diese mit allen Kern-färbenden Mitteln darstellbaren Granulierungen, sodass HAMEL das Blei als ein in erster Linie das Blut veränderndes Gift anspricht und diesen Blutbefund als wichtiges und erstes diagnostisches Merkmal hinstellt, zumal es in Fällen von Koma das urämische und diabetische ausschliesst, bei denen dieser Blutbefund fehlt. Auch prognostisch hat er Wert, insofern aus der Verminderung der Zahl

Lfd. No	Name Stand, Alter	KURZER KLINISCHER BEFUND	Gekörnte rote Blutkörperchen
1.	Julius P., Bleiarbeiter, 32 J.	Tiefes Coma, Cyanose, Krampfanfälle, Bleisaum. Kein Albumen. Tod nach 34 Stunden.	Enorm reichlich
2.	Friedrich B., Erdarbeiter, 42 J.	Mittelschwere Kolik, Obstipation. Blässe. Tremor. Bleisaum. Kein Albumen. Mässige Arteriosklerose.	Sehr reichlich.
	Derselbe.	Nach 14täg. Behandlung sind Kolikbeschwerden und Tremor geschwunden. Mässige Blässe.	Spärlich.
3.	Victor Ra, Maler, 29 J.	Mittelschwere Kolik. Leichter Ikterus. Hämorrhag. Nephritis. Starke Koprastase. Blässe. Tremor. Bleisaum.	Sehr spärlich.
	Derselbe.	Nach 3 wöchentl. Behandl. besteht nur noch erhebliche Blässe.	Geschwunden.
4.	Johann Ru, Maler, 28 J.	Mittelschwere Kolik. Blässe. Tremor. Bleisaum. Kein Albumen.	Sehr reichlich.
	Derselbe.	Nach 12täg. Behandl. sind Kolik und Tremor geschwunden. Blässe noch vorhanden.	Geschwunden.
5.	Max Ro. Klempner, 37 J.	Mittelschwere Kolik. Starke Obstipation. Mässige Blässe. Albuminurie. Bleisaum.	Reichlich.
	Derselbe.	Nach 18täg. Behandl. nur noch geringe Blässe.	Geschwunden.
6.	Paul B., Lackierer, 19 J.	Mittelschwere Kolik. Obstipation. Blässe. Kein Albumen. Bleisaum.	Reichlich.
	Derselbe.	Nach 15täg. Behandl. geheilt entlassen. Geringe Blässe.	Vereinzelt.
7.	Paul P., Bleiarbeiter, 34 J.	Mittelschwere Kolik. Obstipation. Starke Blässe. Tremor. Bleisaum. Kein Albumen.	Reichlich.
	Derselbe.	Nach 10täg. Behandl. geheilt entlassen. Starke Blässe.	Vereinzelt.
8.	Friedrich Ri, Rohrleger, 30 J.	Leichte Kolik. Starke Blässe. Kein Albumen. Bleisaum.	Reichlich.
	Derselbe.	Nach 15täg. Behandl. geheilt entlassen. Starke Blässe, aber wesentlich geringer als vorher.	Vereinzelt.
9.	August S., Bleifahrer, 42 J.	Leichte Kolik. Erhebliche Blässe. Kein Albumen. Bleisaum.	Ziemlich reichlich.
	Derselbe.	Nach 14täg. Behandl. geheilt entlassen. Mässige Blässe.	Geschwunden.
10.	Selma G., Bleiarbeiterin, 20 J.	Ganz leichte Kolik. Geringe Obstipation. Kein Albumen. Keine Blässe. Bleisaum.	Reichlich.
	Dieselbe.	Nach 8täg. Behandl. geheilt entlassen.	Spärlich.

Lfd. No	Name, Stand, Alter	KURZER KLINISCHER BEFUND	Gekörnte rote Blutkörperchen
12.	Franz M., Maler, 24 J.	Seit 3 Wochen an leichter Kolik leidend und deshalb in kassenärztl. Behandl. Jetzt noch zeitweilig leichte Magenkrämpfe. Geringe Blässe. Kein Albumen. Bleisaum.	Spärlich.
13.	Carl T., Böttcher, 50 J.	Schwere Kachexie. Geistesverwirrung. Doppelseitige Radialislähmung. Fieber. Albuminurie. Diarrhöen. Hochgradige Blässe. Bleisaum.	Sehr reichlich.
	Derselbe.	Nach 4 wöchentl. Behandl. geheilt bis auf die Radialislähmung, die nur linksseitig eine Besserung zeigt. Psyche klar. Gute Reconvalescenz. Blässe geringer geworden.	Geschwunden.
14.	August M., Maler, 36 J.	Doppelseitige Radialislähmung. Keine Kachexie. keine Blässe. Bleisaum. Vor Aufnahme ins Krankenhaus bereits 14 Tage in Behandl. des Kassenarztes.	Vereinzelt.
15.	Herman R., Schritsetzer, 16 J.	Akute hämorrhag. Nephritis. Kein Bleisaum. Leichte Blässe. (Patient pflegt seine Zähne sehr peinlich.)	Spärlich.
16.	Emil H., Werkmeister 41 J.	Schrumpfniere Arteriosklerose. Herzhypertrophie. Blässe. Tod im urämischen Anfall. Vor vielen Jahren wiederholt an Bleikolik gelitten. Vor 2 Jahren einsetzende « akute Nephritis mit Uebergang in Schrumpfniere ». Seit mehreren Wochen nicht mehr gearbeitet.	Sehr spärlich.
17.	Franz G., Maler, 26 J.	Seit dem 15. Jahre Maler. Hier wegen leichter Gonorrhoe in Behandl. Innere Organe ohne Befund. Nie an Bleiintoxication gelitten. Keine Blässe. **Kein** Bleisaum.	Ziemlich reichlich.
18.	Daniel L., Bleiarbeiter, 24 J.	Seit dem 15. Jahre Bleiarbeiter. Hier wegen uncomplicierter Gonorrhoe behandelt. Innere Organe ohne Befund. Mässige Blässe. Bleisaum.	Ziemlich reichlich.
19.	Albert St. Bleiarbeiter, 23 J.	Seit dem 15. Jahre Bleiarbeiter. Hier wegen Eczema bullosum in Behandl. Nie an Bleiintoxication gelitten. Innere Organe ohne Befund. Keine Blässe. Bleisaum.	Wenig reichlich.
20.	Albert F., Bleiarbeiter, 24 J.	Seit dem 15. Jahre mit Blei beschäftigt. Hier wegen Lungenspitzenkatarrh in Behandl. Mässige Blässe. Nie an Bleiintoxication gelitten. Bleisaum.	Spärlich.
21.	Bruno M., Mechaniker, 34 J.	Arbeitet seit mehreren Jahren an Accumulatoren. Hier wegen Mitralinsufficienz mit akuter Leberschwellung in Behandl. Früher nie bleikrank gewesen. **Kein** Bleisaum.	Ziemlich reichlich.
22.	Johann M., Maler, 25 J.	Seit 11 Jahren Maler, war nie bleikrank. Leichte Blässe, deutlicher Bleisaum. Weicher Puls. Innere Organe ohne Befund.	Mässig reichlich.

In weiteren Rubriken dieser Tabelle, für die das Material das städtische Krankenhaus zu Charlottenburg (Prof. Dr. GRAWITZ) lieferte, zeigte HAMEL, dass die körnige Entartung unabhängig ist von anderen morphologischen Veränderungen.

Seine Versuche, an Mäusen durch Fütterung die Erscheinung hervorzurufen, hatten nur vorübergehenden Erfolg. Aufgabe meiner Arbeit war es zunächst, an eingehenderen Tierversuchen Dr. HAMEL's negative Erfolge zu controllieren. Da jedoch, ehe ich die Ergebnisse darüber, durch notwendigere Arbeiten behindert, niederschreiben und veröffentlichen konnte, eine umfangreiche Arbeit von « Privatdocent Dr. H. STRAUSS und cand. med. R. ROHNSTEIN : Die Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Anämieen » (Berlin 1901, Aug. Hirschwald) meine Ergebnisse teilweise vorweg genommen hatte, so dehnte ich meine ursprünglich nur auf Blei bezüglichen Untersuchungen noch auf Thallium, Kupfer, Kobalt und Arsen ja zuletzt sogar noch weiter aus.

Wenngleich die oben genannten Autoren bei ihren Vergiftungen mit Blei an Kaninchen mit demselben Präparat, wie es HAMEL benutzte, diesem gegenüber positive Ergebnisse erzielten, so haben sie doch mit Dr. HAMEL nach den Anschauungen der modernen Pharmakologie bei ihren Versuchen in der Wahl des zu fütternden Bleipräparates einen Fehler begangen, der sich sicher bei weiteren Versuchen deutlich bemerkbar gemacht hätte. Sie gaben ihren Tieren in der Nahrung und mit der Schlundsonde Bleiacetat; dieses ist entschieden ungeeignet, weil es in hinreichender Menge als adstringierendes, ja ätzendes Mittel lokale Wirkungen hervorruft, welche die des Bleies als solches verdecken. Dass HAMEL's Tierchen sich trotz wochenlanger Fütterung wohl befanden und nur vorübergehend den uns interessierenden Befund darboten, ist ein Beweis dafür, dass die Dosis des Giftes zu gering war, da die Versuchstiere von Dr STRAUSS und meine eigenen mit der Steigerung der Gabe auch um so stärker afficiert wurden.

Ich benutzte, um meine Beobachtungen nicht durch die lokal reizenden Wirkungen der einfachen Bleisalze zu trüben, ein Bleialbuminat. Das von HARNACK mit so grossem Erfolge angewandte Bleiäthylacetat mied ich wegen seiner stark narkotischen Wirkung, und weil ich keine akute Intoxikation erzielen wollte, also auch keine schnell lösliche Verbindung brauchte. Vielmehr lag mir daran, durch mehr oder weniger reichliche Einverleibung von Blei bei möglichster Vermeidung von Nebenwirkungen das Vorhandensein und die entsprechende Zu- oder Abnahme entarteter roter Blutkörperchen, wie sie beim Menschen festge-

stellt war, zu bestätigen und dazu schien mir die chronische Giftwirkung geeigneter zu sein.

2. Ueber die Giftwirkung der von mir verfütterten Metalle.

Bevor ich auf die Herstellung meines Bleipräparates und die anderen Metallpräpaparate eingehe, möchte ich im Anschluss an Prof. Kobert's Lehrbuch der Intoxikationen einiges über die Wirkung meiner Versuchsmetalle berichten.

Wenn wir von der lokalen Wirkung der schweren Metalle absehen, die in Aetzung und Häutchenbildung besteht, und nach Harnack(1) im Tier-Experiment möglichst vermieden werden muss, so finden wir für die chronische Vergiftung mit *Blei* zunächst Lähmungen des centralen Nervensystems, Extensorenlähmung und Muskelatrophie; tetanische Kontraktion des Darmrohrs mit schwerer Kolik und Verstopfung. Die Ernährung liegt darnieder, es besteht Blutarmut und Blässe der Haut, der Puls ist verlangsamt und hart. Dann können schwere Störungen des Sehvermögens, Amblyopie und vollständige Blindheit, ferner Delirien und Eklampsie eintreten. Als Hauptbefund bei der Section finden sich in der Niere reichliche Ablagerungen von Harnsäure, sodass die Niere beim Schneiden knirscht. In vielen anderen Organen, namentlich in der Leber, ist Blei selbst nachweisbar. Am Zahnfleisch findet sich der bekannte Bleisaum. Die Elasticität der Arterienwandungen ist infolge von Veränderung des Endothels und der Muskularis herabgesetzt. Entsprechend der Lähmung finden sich Atrophieen der Vorderarmstrecker und deren Nerven; unter Hirn- und Rückenmarkshäuten Ansammlung seröser Flüssigkeit.

Hinsichtlich der chronischen *Kupfer*-Vergiftung beim Menschen haben sich die Angaben der Autoren von jeher vielfach widersprochen. Während die einen Symptomencomplexe aufbauten, ähnlich denen bei chronischer Bleivergiftung, stellten andere den grössten Teil derselben in Abrede. Neuerdings hat Lewin in einer längeren Arbeit(2) dargethan, dass an Menschen chronische Kupfervergiftungen nicht mit Sicherheit zu beobachten sind. Ich möchte hier nur behaupten, dass sie bei Tieren

solches in Frage kommen kann, Durchfälle, Apathie, Dyspnöe und tonische Krämpfe. Von Seiten des Nervensystems zeigen sich als auffallendste Störung überhaupt träger, unsicherer Gang, Hin- und Herschwanken beim Stehen und Gehen und Zittern. Die Herzthätigkeit ist schwach und beschleunigt, die Atmung verlangsamt. Der pathologisch-anatomische Befund ergiebt nur wenig. Am häufigsten finden sich Hyperämie und Hämorrhagieen in der Magen-und Darmschleimhaut. Auch etwa linsengrosse Geschwüre im Magen kommen vor. Die Niere ist stets ähnlich wie bei vielen anderen Schwermetallen mehr oder weniger entzündet. Als gemeinschaftliche Wirkung für Blei, Thallium und Kupfer führt Woldemar Luck in seinen unter Prof. Kobert geschriebenen « Beiträgen zur Wirkung des Thalliums » (Dorpat 1891), denen ich gefolgt bin, lähmende Wirkung auf das Herz an. Dass die von ihm erwähnte, nicht näher definierbare Alteration des Blutes die Veränderung ist, mit der ich mich in dieser Arbeit beschäftigte, ist nicht unmöglich.

Von der Giftwirkung des *Kobaltes* sind nach der bisher vorliegenden Litteratur die parenchymatöse Nephritis, hämorrhagische Enteritis und Hepatitis die wichtigsten. Weitere Mitteilungen über Kobalt von meinem Kommilitionen Hübner sind in diesem Archive bereits mitgeteilt worden.

Die chronische Wirkung des *Arsens,* wie wir sie bei Arsenicophagen finden, zeigt sich in Katarrh der oberen und tieferen Luftwege, des Magens und der Augenbindehäute, in Erkrankungen der Haut, wie ausgebreitetem Ekzem, Herpes Zoster, Melanosis, Dermatitis squamosa, Haarausfall und Deformation der Nägel. Die geistigen Fähigkeiten schwinden; es treten Lähmungen, namentlich der Beine auf, ferner Anästhesien, Parästhesien, multiple Neuritis, Muskelschwund.

Bei der Section finden sich die Niere, Herz und Gefässe in fettiger Entartung. Die Leiche ist gut conserviert, Muskel und Nerven sind ebenfalls entartet.

Fassen wir also kurz noch mal die Hauptveränderungen bei den genannten 5 Giften zusammen, so sind es schwere Schädigungen fast der gesamten Baucheingeweide, der Nerven und Muskeln.

3. Ueber Blutgifte.

Ausgesprochene Veränderungen des Blutes sind also, abgesehen von den Anämien infolge der gestörten Ernährung, die wieder durch die Schädigung des Verdauungsapparates bedingt sind, bei den uns hier interessierenden Metallen nicht beschrieben worden. Da aber gerade deren Wirkung auf die roten Blutkörperchen hier dargestellt werden soll, so

möchte ich auch über die Blutgifte im allgemeinen etwas voraufschicken. Es handelt sich im Folgenden um Gifte, die nicht auf das Serum sondern nur auf die Blutkörperchen wirken. Ich halte mich bei meinen Ausführungen an die Anschauungen Prof. KOBERT's und seiner Schüler.

Eine erste Gruppe, welche man die Gruppe der *Agglutinine* nennt, verändert die Beschaffenheit der roten Blutkörperchen derartig, dass sie klebrig werden und bei gegenseitiger Berührung zu siegellackfarbigen Klumpen sich zusammenballen. Diese verstopfen die Gefässe und führen dadurch schwere Störungen des Blutkreislaufes herbei. Als bekanntester Vertreter dieser Gruppe von Blutgiften wird das Ricin genannt, ein Eiweisskörper aus dem Samen von Ricinus communis, sowie das Abrin, ein Eiweisskörper aus der Paternostererbse von Abrus precatorius. Dass hierher auch eine grosse Zahl von Toxinen der Mikroben gehören, unterliegt wohl keinem Zweifel mehr.

Eine zweite Art von Blutgiften, die der sogen. *Hämolysine,* laugt den Farbstoff aus den roten Blutkörperchen aus. Dieser wird in der Leber teils aufgespeichert, teils in Gallenfarbstoff umgewandelt. Falls aber seine Menge gross ist, wird unter beträchtlicher Herabsetzung der Alkalescenz des Blutes ein Teil des Hämoglobins in Methämoglobin übergeführt. Ein Gemisch von beiden setzt sich leicht in den Cylindern der Niere ab und verstopft die Lumina der gewundenen und geraden Kanäle. Die Stromata der ausgelaugten Blutkörperchen bedingen einfach mechanisch Kapillarembolien und erhöhen die Neigung des Blutes zur Gerinnung. In diese Gruppe gehören, um einige bekannte Stoffe anzuführen, der Arsenwasserstoff; hierher das Phallin, welches sich bisweilen, aber nicht immer, im Knollenblätterschwamm, Amanita phalloides, findet; hierher die Helvellasäure aus der Lorchel, Helvella esculenta; hierher die Quillajasäure und das Sapotoxin aus dem Waschholz, Quillaja Saponaria; hierher das Senegin und die Polygalasäure der Senegawurzel; hierher das Sapotoxin aus der Kornrade, Agrostemma Githago; hierher die Glykoside der Sarsaparille, das Solanin aus den verschiedenen Solanumarten, wie Nachtschatten, Tomate, Kartoffel und schliesslich das Dulcamarin aus dem Bittersüss, einer Schwesterpflanze der zuletzt genannten.

ist von sepiabrauner Farbe und zeigt im Spektrum einen Absorptionsstreifen im Rot. Herbeigeführt wird sie durch Vergiftung mit chlorsauren Salzen, Pyrogallussäure, Chrysarobin und einigen anderen organischen und unorganischen Stickstoffverbindungen. Ferner sind es einige Benzolderivate und nach DRAGENDORFF auch der Schwefelkohlenstoff.

Weiter existiert eine vierte Gruppe von Blutgiften, deren Glieder mit dem Hb feste Verbindungen eingehen. Hierher gehören Blausäure und Kohlenoxyd. Von diesen ist als Blutgift praktisch nur das letzte wichtig, weil bei dem ersten meist eine andere Giftwirkung schon früher deletär wirkt, bevor es zu einer Verbindung des gesammten Hb mit dem Gifte kommt.

Das Kohlenoxyd bildet den Uebergang zu einer fünften Gruppe von Giften, nämlich zu 15 Metallen, zu denen auch unser Blei, Kupfer, Thallium und Kobalt gehören, sowie wohl auch das metallähnliche Arsen. Sie alle bilden nach Versuchen im Reagenzglas unter geeigneten Bedingungen feste Arterinverbindungen, in denen das Metall larviert ist, so dass die gewöhnlichen Reagenzien die Anwesenheit dieser Metalle meist nicht ohne Weiteres anzeigen. Diese Metallarterin-Bildung findet unter Umständen auch in unaufgelösten Blutkörperchen, sowohl ausserhalb des Körpers als im Gefässsystem bei Einspritzung von indifferenten Metall-Doppelsalz-Lösungen statt. Ich verweise betreffs Arterin auf die Ausführungen von H. U. KOBERT (1). Das gebildete Metallderivat der Blutkörperchensubstanz ist aber nicht lebensfähig sondern stirbt ab.

Eine *sechste*, der fünften und dritten offenbar sehr nahe stehende *Gruppe*, bilden die oben genannten von HEINZ untersuchten Substanzen.

II. Meine eigenen Untersuchungen.

1. EINIGE BEMERKUNGEN ÜBER DIE VERWANDTEN PRÄPARATE DER GIFTE.

Warum ich zu meinen Tiervergiftungen mit Blei ein anderes Präparat benutzt habe als Dr HAMEL und STRAUSS, habe ich bereits oben auseinandergesetzt. Die Herstellung geschah in folgender Weise : Zu 100 c.c. einer 5 % Nutrose- (Kaseinsaures Natrium) Lösung wurden unter Umrühren 5 c.c. einer 10 % Bleiacetatlösung zugesetzt. Der dicke, käsige Niederschlag wurde mit Wasser ausgewaschen, dies mit Alkohol und dieser mit Aether entfernt. Dann wurde die Masse im Wärmeschrank getrocknet, wobei sie sich in eine harte, leimartige Substanz umwandelte.

(1) *Das Wirbeltierblut in mikrokristallographischer Hinsicht.* Mit 26 Abbildungen. Stuttgart, 1901.

Diese wurde pulverisiert und mit Gummi und Zucker zu Pillen verarbeitet. Ein Teil wurde zu subkutanen Injektionen gelöst; und zwar wurde je 1 gr. des Bleialbuminates in 10 c.c. 0,1 %iger HCl-Lösung mit einer Spur Pepsin anverdaut und die HCl dann neutralisiert.

Analytisch ergab sich, dass die Substanz, wie sie aus dem Wärmeschranke kam, 9 % Gesamtasche und zwar 7 % Blei als PbO und nur 2 % andere Bestandteile enthielt; 79,9 % der Asche also waren PbO. Bei den Berechnungen wurde aus 2 Analysen, die in der Aschenbestimmung nur um 0,13 gr. differierten, das Mittel genommen.

Mit den Pillen wurden 4 weisse Mäuse, 1 Huhn und 1 Taube gefüttert. 1 Katze erhielt den frisch aus der Nutroselösung gefällten Niederschlag mit Milch verrührt. 4 Frösche, 1 Schildkröte und 1 Igel erhielten subkutane Injektionen des anverdauten Bleialbuminates.

Das Thallium wurde als kohlensaures Salz in Pillen mit 0,002 gr. Substanz 2 Hühnern gegeben; ein anderes Huhn bekam Kupfer in Form von Pillen aus dem von Prof. KOBERT(1) angegebenen Kuprohämol.

Kobalt wurde in Form des sogen. STUART'schen Salzes d. h. des citronensauren Kobaltoxydulnatrium, von Herrn HÜBNER einem Kaninchen gegeben.

Untersuchungsobjekt für Arsen war ein in die Behandlung von Prof. KOBERT gekommener Arsenicophage.

2. AUFZÄHLUNG DER GEMACHTEN VERSUCHE.

Bei den folgenden Versuchsprotokollen beschränke ich mich auf eine Darstellung der ohne irgendwelche Untersuchungsmethoden wahrnehmbaren Krankheitserscheinungen, da eine genauere Untersuchung bei den vielen Tieren zu viel Zeit in Anspruch genommen hätte und auch nicht notwendig war, weil uns hier nur die Veränderung am Blute allein interessiert. Deshalb wurde die Menge des beigebrachten Giftes auch nur bei den Tieren bestimmt, die mit den leicht zu berechnenden Pillen gefüttert wurden. Wichtig ist hier nur die Frage, ob die Blutveränderung den zu beschreibenden Krankheitserscheinungen voraufging oder nicht.

A) **Blei.**

Vier Mäuse. — Die deutlichsten Symptome bei der Bleivergiftung zeigten Mäuse. Die erste erhielt an drei Tagen fünf Pillen, also 0,5 Bleialbuminat und war am dritten

(1) *Ueber den jetzigen Stand der Frage nach den Pharm. Wirkungen des Kupfers,* Vortr. in d. Sitzung d. Naturforschergesellsch. zu Dorpat, am 17. November 1894. Abgedruckt in der Deutschen med. Wochenschrift.

Tage tot. Vielleicht war an dem so baldigen Exitus der Umstand mit Schuld, dass ich versäumt, ihr in der Nahrung Fett zu geben. Denn eine zweite Maus erhielt in der Zeit vom 9. bis 29. Aug. 42 Pillen, also durchschnittlich täglich 0.21 Pb-Alb. oder 0,0147 Pb O. Sie wurde getötet. Die dritte Maus frass vom 24. bis 29. Aug. 20 Pillen und wurde am 30. Aug. tot gefunden, mit starker Auftreibung des Leibes. Eine 4. Maus, die zunächst nur als normales Vergleichstier gedient hatte, bekam an 3 Tagen 8—10 Pillen und wurde dann getötet.

Bei allen vier Tierchen fiel schon vom 2. oder 3. Tage nach Beginn der Fütterung an eine Abnahme des reinen, weissen Glanzes und der Glätte des Felles auf. Sie wurden struppiger und hielten sich nicht mehr so sauber wie früher, magerten sichtbar ab, stellten ihre sonst so lebhaften Bewegungen ein und wurden blutärmer, was man gegenüber dem gesunden Vergleichstier hauptsächlich an den zarten, durchscheinenden Ohrmuscheln beobachten konnte. Die Augen verloren das lebhafte, schöne Rot der Albinos und sanken tiefer in die Höhlen zurück. Die Atemfrequenz war stark vermehrt. Das Blut wurde dem Tierchen entnommen, indem mit einem Scheerenschnitt ein Stückchen vom Schwanze abgeschnitten wurde. Nach dieser Verwundung frass eine Maus ihren Schwanz weiter bis auf einen ganz kurzen Stummel ab.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Bauchorgane dieser 4 Mäuse fand sich nichts Abnormes. Der Kot war gegenüber dem schmutzig dunkelgrünen des Vergleichstieres tiefschwarz, bei zweien stets sehr fest und pillenförmig, bei den beiden anderen ungeformt und breiig, und wurde auf dem Boden breitgeschmiert. Bei der zweiten wurde er qualitativ untersucht und enthielt sehr viel Blei.

Huhn. — Sehr wenig afficiert wurde ein Huhn von mittlerer Grösse. Es bekam vom 31. Juli bis 24. Aug. täglich 5 Pillen, dann bis zum 5 Sept. täglich 8 zu 0,1 Pb-Alb. Vom 7. Sept. dann aber täglich 5 Pillen zu 0,25 Pb-Alb. Trotz dieser Menge Gift war an dem Huhn zunächst nichts Krankhaftes zu bemerken. Erst nach etwa 6—7 wöchentlicher Fütterung trat eine sehr erhebliche Mauserung ein, von der es vielleicht nicht unmöglich ist, dass sie durch die Bleifütterung begünstigt, wenn nicht hervorgerufen wurde. Denn auch bei den Mäusen war das Fell ja deutlich verändert und nach Buschke (Berl. Klin. Wochenschr. 1900 N° 53), der Thallium-Acetat weissen Mäusen verfütterte, trat daraufhin bei den Tierchen Alopecie ein. Dass aber Thallium und Blei sowohl chemisch als auch in toxikologischer Hinsicht sehr ähnlich sind, habe ich hier ja auch schon gezeigt. Etwa 8 Tage nach Beginn dieser Mauserung setzte ich, nachdem 2 mal Blut durch einen Einschnitt in den Kamm entnommen war, die Fütterung aus.

Eine in einem Bauer gehaltene *Taube* wurde mit 10 × 5 und 6 × 8 Pillen zu 0,05 Pb-Alb., also 16 Tage lang gefüttert und am 17. tot gefunden. Auffällige Krankheitserscheinungen wurden nicht bemerkt. Das Blut wurde dem secierten Herzen entnommen. Die mikroskopische Untersuchung ergab in der Leber zahllos abgelagerte, kleine Klumpen von Blutfarbstoff, denen gegenüber man in den Gefässen die erhaltenen roten Blutkörperchen deutlich erkennen konnte. In der Niere fanden sich ebenso zahlreiche, teils kleinere teils grössere Anhäufungen von stark glänzenden, grössere Anhäufungen von stark glänzenden, grösseren oder kleineren rundlichen Gebilden und kurzen, stäbchenförmigen Krystallen, die ich nicht zu deuten vermochte, die aber nach einer Arbeit von Baron Vietinghoff aus unserm Institut als Oxalsäure-Krystalle aufzufassen sind. Eine Schwärzung als Nachweis für Schwefelblei trat auf Zusatz von Schwefel-

ammon nicht ein. Auch aus Harnsäure konnten die Krystalle nicht bestehen, da die Schnitte mit Formalin gehärtet waren, das die Harnsäure löst.

Katze. — Eine Katze frass zweimal den in oben beschriebener Weise frisch gefällten käsigen Niederschlag aus je 100 c.c. Nutroselösung in Milch fein verrührt. Da jede Portion etwa 0,27 gr. Pb enthielt und sie die erste vom 14—17. Aug. frass, so haben wir es hier mit einer ganz akuten Vergiftung zu thun. Am 18. Aug. zeigten sich schwere Cerebralstörungen und heftiges Erbrechen. Fauchend und mit funkelnden Augen schoss sie aus einer Zimmerecke verjagt in die andere, um dort klagend und teilnahmlos liegen zu bleiben, bis sie wieder verscheucht wurde. Dies Bild bestand 2 Tage lang und wiederholte sich in höherem Grade, nachdem das Tier vom 24. Aug. ab abermals in derselben Weise gefüttert war, doch schon kürzere Zeit als das erste mal nach Beginn der Fütterung. Blut wurde dem Tier zweimal aus der Randarterie des Ohres genommen und dann die Fütterung eingestellt. Im untersuchten Harn fand sich während der Fütterung kein Blei, wohl aber sehr reichlich Eiweiss.

Igel. — Ein Igel erhielt vom 2.—13. Aug. die genannten subkutanen Injektionen und zeigte vom 4. Tage an schwere Krankheitserscheinungen; vom 8. Tage ab nahm er keine Nahrung mehr zu sich, lag meist vollständig zusammengerollt mit sehr oberflächlicher und frequenter Atmung da und wurde am 13. Aug. tot gefunden. Die Section ergab nichts auffallendes. Auch an den mikroskopischen Präparaten der Bauchorgane war ausser geringen Blutungen in Leber und Niere nichts auf Bleiwirkung beruhendes Pathologisches zu finden.

Schildkröte. — Eine Testudo graeca erhielt täglich vom 25. Aug. an subkutane Injektionen des anverdauten Bleialbuminates in die grossen Hautfalten der Extremitäten. Deutlich krank erschien sie vom 28. ab. Sie lag, während sie früher munter im Zimmer umherspazierte, mit eingezogenem Kopf und Gliedern ganz ruhig und setzte, wenn man diese aus dem Panzer hervorziehen wollte, keinen Widerstand, was sie früher that, entgegen. Nahrung nahm sie bis zum Tode am 31. nicht mehr zu sich. Ausser einer starken Injektion des Magen- und Darmkanals ergab die Sektion nichts Abnormes. Die mikroskopischen Schnitte aus den Bauchorganen zeigten sehr schön in reicher Menge abgelagertes physiologisches Melanin, ausser ganz geringfügigen Blutungen in den Nierenkanälchen aber sonst nichts Pathologisches.

Frösche. — Ebenso wie die Schildkröte wurden 4 mittelgrosse Frösche (Rana esculenta), subkutan vergiftet. Der erste erhielt vom 2. bis 21. Aug., der zweite vom 11. bis 19. Aug., der dritte vom 23, bis 29. und der vierte vom 23. bis 31. Aug. täglich das Gift in den Dorsal-Lymphsack injiciert. Der erste, zweite und vierte wurden am Tage nach der lezten Injektion tot gefunden, der dritte lege artis seciert und das Blut aus dem noch schlagenden Herzen entnommen. Bei diesem fehlte das bei den anderen vorhandene stark blutige, reichliche Exsudat im Rücken-Lymphsack.

rung, die als Ausfallserscheinung gedeutet wurde, im Jahre 1885 wieder Arsen und zwar von

Rc. Sol. Fowler. 10,0
Aq. Lauroc. 20,0
3 × tgl. 8 Trpf.

Danach nahm er wieder an Gewicht zu. Von 1893 ab aber musste er die Dosis auf 3 × tgl. 20 Trpf. steigern, und nebenbei nahm er noch von folgendem Recept 3 × tgl. 1 Messerspitze voll:

Rc. Bismut. subnitr. 3,0
Pepsini germ. 1,5
Rhiz. Zingb. 0,3
Sacchari 25,0

Seine jetzigen Klagen bestehen in Auswurf, in Trockenheit des Halses und Gewichtsabnahme, sobald er in der Dosis heruntergeht.

c) **Thallium.**

Zwei Hühner. — Das erste mit Thallium carbonicum vergiftete Huhn erhielt in steigender Dosis an 14 Tagen 50 Pillen zu 0,002 gr. Substanz, d. h. also im ganzen 0,1 gr. Begonnen wurde mit der Fütterung am 6. Januar, am 25. Januar wurde das ca. 2000 gr. schwere Tier durch Entbluten getötet. Die Gerinnung des Blutes trat etwas später ein als normalerweise, war aber von normaler Intensität und liess beim Stehen ein nicht rot gefärbtes Serum sich abscheiden. Die Beine des Tieres waren in den beiden letzten Tagen völlig bewegungslos, die Flügel beinahe völlig gelähmt. Beim Abziehen der Haut fiel auf, dass sich im subkutanen Bindegewebe sehr zahlreiche, bis hirsekorngrosse, weisse Knötchen fanden, welche sich hart anfühlten, meist rundliche Gestalt hatten, aber abgeflacht waren und den Eindruck machten, als ob es ausgeschiedene Harnsäure wäre. Die daraufhin angestellte Murexidprobe gab kein sicheres Ergebnis. Es war aber auch kein Fett, denn die Knötchen waren nicht in Aether löslich. Speiseröhre und Kropf waren blass, glatt und ohne irgend welche Veränderungen. Auch alle weiteren Organe waren durchaus normal bis auf die Leber. Diese zeigte auf dem Durchschnitt und auf der Oberfläche aller Lappen zahlreiche bis linsengrosse Herde, welche den Eindruck von Nekrosen machten. Makroskopisch war jedoch keine Harnsäureabscheidung darin nachweisbar, ebensowenig in anderen Organen, besonders auch nicht in der Niere. Die gesamte Darmschleimhaut, einschliesslich der beiden Blinddärme, war durchweg blass, fast weiss. Beim Einlegen in Schwefelammon jedoch wurde die Schleimhaut der beiden Blinddärme schwarz zum Beweis, dass hier eine Metallausscheidung stattgefunden hatte. In den mikroskopischen Präparaten von Niere, Milz, Herzfleisch und Muskeln der Beine, die teils mit Alkohol, teils mit Formalin behandelt waren, fand sich wiederum nichts Abnormes. Jedoch zeigte die Leber in den oben angedeuteten Herden verringerte Färbbarkeit und starke Anhäufung von Leukocyten, ein Befund, der die makroskopische Diagnose auf Nekrosen bestätigte.

Das zweite 1450 gr. schwere Huhn erhielt 7 Tage lang je 5 Pillen, also 0,07 gr. Thalliumkarbonat. Am 7. Tage schon zeigte es schwache Lähmungen, nahm auch von jetzt ab kein Futter mehr zu sich und war am Morgen des 12. Tages tot. Das Gewicht war auf 1300 gr. gefallen. Bei der Section zeite sich äusserlich nichts besonderes. Nach Abziehen der Haut fanden sich auch nicht die beim vorigen Huhn näher beschriebenen

eigenartigen Gebilde in Fett, deretwegen nur noch dies zweite Huhn von Herrn Dr HOFFMANN, der über Harnsäureproduktion und Ausscheidung arbeitete, vergiftet wurde. Das überall weiche Fett fand sich im Gegenteil ganz normal, die Muskulatur der Brust ebenfalls. Das reichlich entwickelte Blumenfett im grossen Netz war auch ohne Veränderung; dagegen zeigten sich im Mesenterium der Därme, namentlich im Bereiche der die Bauchspeicheldrüse umgebenden Darmschlingen eigenartige schwarzpunktierte Zeichnungen, welche sofort den Gedanken rege machten, es möchte sich hierbei um mit Thallium beladene Wanderzellen handeln. Ein Blick ins Mikroskop bestätigte diese Vermutung. Denn die schwarzen Punkte waren da, wo sie einzeln lagen, deutlich als Phagocyten zu erkennen, welche mit kohlschwarzen Massen vollgepfropft waren. Sie ähnelten auffallend den melaninführenden Zellen der normalen Winterfroschleber. Die Schleimhaut des betreffenden Darmstückes war ebenfalls grauschwarz verfärbt, der übrige Teil der Dünndarmschleimhaut aber weiss, ebenso auch die des Dickdarms und der Kloake. Beide Blinddärme aber zeigten in analoger Weise die schwärzliche Verfärbung, wie sie z. B. für Wismut im Arch. f. exper. Pathol. abgebildet ist. Die Leber enthielt nichts von nekrotischen Herden oder Harnsäureablagerungen. Dagegen traten auf Durchschnitten der Niere weisse Punkte von weisslichen, halbflüssigen Massen hervor, die vielleicht mit normalem Harn gefüllte Ausführungsgänge waren. Die Oberfläche der Niere war durchaus normal, auch an Durchschnitten waren keine Höcker oder harte Stellen bemerkbar; ebenso waren alle anderen Organe ohne Veränderungen. Da Kropf und Magen noch gefüllt waren, konnte auch vom Hungertode nicht die Rede sein, sondern musste der Tod die direkte Wirkung des Thalliums sein. Die mikroskopischen Präparate der Bauchorgane zeigten bis auf die Leber keine Veränderungen. In dieser war eine sehr hochgradige Hyperämie selbst der feinsten Kapillaren vorhanden und in den in Degeneration begriffenen Leberzellen ausgesprochene Vakuolenbildung. Die Gebilde unter der Haut erwiesen sich als Parasiten.

D) **Kupfer.**

Im Gegensatz zu obigen schweren Krankheitserscheinungen fehlten solche bei dem mit Kupferhämol gefütterten Huhn vollständig. Es bekam 5 Tage lang je 10 Pillen zu 0,05 gr. Substanz, also an 23 Tage 165 Pillen mit 8,25 gr. Kupferhämol. Das Gewicht des Tieres betrug ca. 2000 gr. Trotz dieser nicht unerheblichen Menge Kupfer war nichts Krankes an dem Huhne zu beobachten.

E) **Kobalt.**

Das letzte Versuchstier, ein 1500 gr. schweres Kaninchen, erhielt ebenfalls ohne irgendwie afficiert zu werden 0,006 citronensaures Kobalt-oxydul-Natrium in Lösung subkutan. Die tötliche Dosis pro kg. Tier beträgt von diesem Gift 0,007. Am 8. Tage nach der Einverleibung des Metallsalzes erhob ich den Blutbefund.

3. BESCHREIBUNG DER BLUTPRÄPARATE.

Ich komme nunmehr zur Beschreibung der in grosser Anzahl angefertigten Blutpräparate, kann mich aber hierbei auch nur mit den roten Blutkörperchen befassen, da eine Darstellung der Veränderung und der relativen Zahl der weissen Blutzellen mich weitergeführt hätte, als es meine Zeit für diese Arbeit leider gestattete. Denn die Litteratur über

Blutuntersuchungen ist seit einigen Jahren ins Unendliche gewachsen, und die mikroskopische Blutuntersuchung wohl eine der zeitraubendsten Arbeiten des Mediciners. Ich verweise auf die Arbeit meines Kollegen HAUPT über Einwirkung des Schwefelkohlenstoffs auf Leucocyten.

In Anlehnung an die Arbeit von HAMEL färbte ich zuerst mit dem gewöhnlichen Löffler'schen Methylenblau. Leider kam mir eine Bemerkung über Methylenblau-Eosin, welches in der Berl. klin. Wochenschr. vom 30. Juli 1900, Nr 31, p. 687 von SIEGFRIED KAMINER und REINHARD ROHNSTEIN in einer Arbeit über Phenylhydrazinanämie empfohlen wurde, recht spät in die Hände, sodass ich nur etwa die Hälfte meiner Präparate mit diesem Gemisch färben konnte. Ich ziehe es ebenfalls dem einfachen Methylenblau und dem Triacid, das ich auch versuchte, bei weitem vor. Bei dieser Färbung, die ebenso einfach ist als die anderen Methoden, erzielt man sehr klare, übersichtliche und schöne Bilder, die bei der uns interessierenden Veränderung infolge der schärferen Kontraste zwischen blau und rot gegenüber der einfachen Methylenblaufärbung mit blau und grün (die roten Blutkörperchen nehmen hierbei einen grünen Farbenton an) viel deutlicher ausfallen. Ich berücksichtige darum nur die mit diesem Farbengemisch dargestellten besseren Bilder.

Die lufttrockenen Präparate wurden fixiert durch 96 % Alkohol, dem, um ihn vollständig zu concentrieren, geglühtes Kupfervitriol zugesetzt wurde. Das mit der Lösung bedeckte Deckgläschen wurde bis zum Aufsteigen der ersten Dämpfe über eine kleine Flamme gehalten, dann abgespült und zwischen Filtrierpapier getrocknet. Zur Untersuchung dieser Präparate ist es absolut notwendig mit den stärksten Vergrösserungen zu arbeiten, sowie man sich mit schwächeren einen Ueberblick über das Präparat verschafft hat. Ich benutzte ein Zeiss'sches Mikroskop mit homogener Oelimmersionslinse — Apochromat 2,0 mm., Tubuslänge 160 mm., Apertur 1,30 — mit Compensationsocular N° 9. Ohne diese starken Vergrösserungen ist es unmöglich, die Anfangsstadien der Entartung der Blutkörperchen zu erkennen, sodass man dann leicht, wie es auch mir anfangs ging, wertvolle Befunde übersieht und viel Zeit verliert.

A) *Säugetierblut.*

Aus leicht einleuchtenden Gründen schildere ich die Blutpräparate der Säugetiere ohne Rücksicht auf die zeitliche Reihenfolge der Experimente gesondert von denen der anderen Tierklassen, von denen ich mit Ausnahme der Fische Vertreter hatte (Taube, Huhn, Schildkröte, Frösche). Selbstverständlich wurden normale Blutpräparate von sämtlichen Tieren zum Vergleich und zur Ermöglichung einer Kritik hergestellt.

Eine prinzipielle Verschiedenheit der Wirkung der einzelnen Metalle war nicht sicher wahrnehmbar. Die Entartung der kernlosen roten Blutkörperchen der Säugetiere zeigt sich im Auftreten von feinsten, zahlreichen oder gröberen, weniger zahlreichen Körnchen, die gegenüber der Unfähigkeit der Erythrocyten (1), basische Farbstoffe aufzunehmen, mit solchen sich tingieren. Man sieht dann im Anfangsstadium Blutkörperchen, die bei schwächerer Vergrösserung zunächst nur durch eine scheinbar dunklere, dem hellen Eosin gegenüber violette Färbung sich differenzieren. Mit der Immersionslinse sehen wir jedoch, dass diese dunklere Färbung bedingt ist durch eine Unzahl ganz feiner blauer Körnchen, mit denen der Erythrocyt wie bestäubt erscheint. In weiteren Stadien wird diese Färbung immer intensiver, die Körnchen werden gröber und nehmen an Zahl ab, sodass bei ausgesprochenen Formen auch schon bei ganz schwachen Vergrösserungen sie schön blau erscheinen und zunächst als Leucocyten imponieren, zumal das rot gefärbte Hämoglobin garnicht mehr sichtbar ist. Diesen gegenüber jedoch zeichnen sie sich meist durch intensivere Färbung aus und durch das Fehlen eines im weissen Blutkörperchen immer deutlichen Kernes. Das Auftreten dieser Körnelung kann sich sowohl im Anfangsstadium als auch später auf einen Teil der Zelle beschränken, sodass der andere normal rot erscheint, als auch über die ganze Zelle sich ausbreiten. Besonders bei diesen Formen und im vorgeschrittenen Stadium quellen die Zellen stark auf, sodass sie öfter sogar die Grösse von grossen einkernigen Leucocyten, EHRLICH's Myelocyten, erreichen, die sich aber durch geringere Färbbarkeit ihres einheitlichen Kerns stets deutlich von den diffus gekörnten roten Blutzellen unterscheiden. Da, wo die Körnelung eine teilweise war, fand sie sich hauptsächlich in Form einer grösseren oder kleineren Mondsichel in den Randpartieen. Doch waren auch Formen vorhanden, wo die ganze Zelle gekörnt war, bis auf eine grössere oder kleinere, scharf umschriebene Stelle am Rande. Der Fortschritt der Entartung scheint aber weniger nach dem beschränkten oder diffusen Auftreten der Körnchen als vielmehr nach der Intensität ihrer Färbbarkeit beurteilt werden zu müssen. An den Stellen, an denen viele vollständig entartete Zellen liegen, sieht man schattenhafte, ungefärbte Gebilde und neben ihnen hellblau gefärbte, freie Körnchen, sodass man sofort den Eindruck bekommt, als hätte hier ein Austritt der Körnchen stattgefunden, bei denen die Stromata leer zurückblieben.

(1) Ich verstehe unter diesem Ausdruck die gewöhnlichen roten Blutkörperchen.

Diese verschiedenen Formen fanden sich natürlich nicht alle in einem Präparate. Am reichsten an entarteten Zellen und damit auch an verschiedenen Stadien war das Blut des mit Blei vergifteten Igels und der zweiten Blei-Maus. In jedem Gesichtsfeld lagen sie sehr zahlreich und öfter in grösseren Gruppen von etwa 25 und mehr, während das der Katze in jedem Gesichtsfeld nur wenige solche zeigte. Das Blut des Arsenessers zeigte nur in vereinzelten wenigen Gesichtsfeldern die Entartung, ziemlich häufig dagegen war sie wieder im Blut des mit Kobalt gefütterten Kaninchens, trotzdem sich bei diesem noch keine Krankheitserscheinungen gezeigt hatten.

B) *Blut der Vögel, Frösche und der Schildkröte.*

Dr. STRAUSS entscheidet sich nicht bestimmt in seiner angeführten Arbeit, ob diese Degenerationen aus dem Kern eines roten Blutkörperchens entstehen, wo pathologisch kernhaltige vorhanden sind, oder ob der Prozess sich lediglich im Protoplasma abspielt, glaubt aber, dass für die Bleianämien das letztere der Fall ist. Ich habe bei dem hochgradig degenerierten Blut einiger Tiere so wenig kernhaltige Blutzellen gefunden, dass es mir unmöglich erscheint, dass der Prozess vom Kern ausgehen könne. Man müsste dann doch wenigstens hin und wieder eine Zelle mit einem in Entartung begriffenen Kern gefunden haben. Dies war aber bei den vielen Präparaten nie der Fall. Ich schliesse mich also mit meiner Meinung Dr. STRAUSS an, hinsichtlich der Entstehung der Entartung im Protoplasma, aber nur für die kernlosen Erythrocyten der Säugetiere.

Denn ganz anders gestaltet sich der Prozess im Blut der anderen Tierklassen. Hier habe ich die Entartung ausschliesslich am Kern entstehen und dann das Protoplasma befallen sehen. Ich habe mich gewundert, dass keiner von den beiden Experimentatoren zu diesem Studium einen Vogel, ein Reptil oder eine Amphibie benutzt hat, an deren grossen Blutelementen sich doch die Veränderung vermutlich sehr schön verfolgen lassen musste.

Die Entartung begann hier mit einer Auflockerung des Kerns. Die deutlich sichtbaren, normal tief blau gefärbten Kernkörperchen zerfielen in eine grosse Anzahl feinster, heller gefärbter Stäubchen. Damit hatte sich oft der scharfe Contur des Kernes und vielfach der ganzen Zelle verloren, und ebenso war die Färbbarkeit des Protoplasma herabgesetzt. In weiteren Stadien ergoss sich der so alterierte Inhalt des Kerns über die Zelle, sodass von ihrem Protoplasma nichts mehr zu sehen war. Wir hatten also jetzt ein Bild, gleich dem des degenerierten Säugetier-Erythrocyten, nur dass hier zunächst noch die elliptische Zellform der in Rede

stehenden Tierklassen beibehalten war. Aber auch diese geht bald verloren und wie vorhin nimmt auch der Inhalt der ganzen Blutzelle ab, so dass zutetzt nur ein rundliches Häufchen von degenerierter Substanz liegen blieb, von dem aber auch noch oft Teilchen gleichsam wie weggeblasene Staubteilchen sich weiter ergossen. Gerade dies letzte Bild war so reichlich in den Präparaten der Taube vorhanden, dass man nur durch exakte Zählung würde nachweisen können, ob mehr normale oder entartete Blutzellen vorhanden waren.

Andere Präparate habe ich, in denen der vollständig aufgelöste Kern nicht so dicht das Protoplasma überschwemmt hatte, dass dieses nicht noch deutlich durchzusehen gewesen wäre. Dann waren aber auch in allerdings sehr geringer Zahl solche Zellen vorhanden, in denen der Kern völlig intakt, aber das Protoplasma mit den feinen Körnchen besäet war. Doch will ich aus diesen Formen nicht schliessen, dass hier der Prozess im Protoplasma sich abgespielt hätte, vielmehr glaube ich, dass die aus anderen Zellen frei gewordenen Körnchen hier nur zufällig auf vollständig normale Zellen sich aufgelagert haben.

Ein anderer Modus des Zerfalles, für den ich mehrere Bilder habe, scheint der zu sein, dass der degenerierte Kern in toto die Zelle verlässt und dann weiter zerfällt. Denn ich sah in den Präparaten eines Frosches (Frosch 4, 31/8., Nr. 1) in Zerfall begriffene Kerne, die dem Rand der Zelle teils anlagen, teils ihn mit einem kleineren oder grösseren Abschnitt überragten. Vielfach war bei diesen Zellen der äussere Contur deutlich unterbrochen. Ausserdem fanden sich in demselben Präparate kleinere, kernlose, runde Erythrocyten, die ich als die Reste der normalen auffassen möchte, nachdem der Kern diese verlassen hatte. Sie zeigten keine Körnelung im Protoplasma und hatten sich nach Austritt des elliptischen Kernes in kreisrunde, kleinere Gebilde verwandelt. Im ersten Präparat der Schildkröte vom 31 Aug. fand ich mehrere zweikernige Zellen, darunter solche, in denen deutlich der Austritt eines degenerierten Kernes aus der Zelle in verschiedenen Stadien beobachtet werden konnte, während ein anderer kleinerer Kern oder wahrscheinlich ein nicht weiter zerfallenes Kernkörperchen an normaler Stelle in der Zelle liegen blieb.

Die meisten zerfallenen Blutkörperchen fanden sich, wie ich schon gesagt habe, in dem Präparate der Taube. In denen des Huhns waren sie auch in jedem Gesichtsfelde zu sehen, aber doch nicht in so ungeheurer

perchen, war der des Kupfer-Huhnes und des mit Thallium gefütterten. An dem ersten fiel mir ausserdem eine deutliche Abnahme der Zahl der Leucocyten auf, die sich vielleicht aus der mikroskopischen Untersuchung der Leber erklären lässt. Denn in den schon oben beschriebenen nekrotischen Herden dieses Organs waren in grossen Massen Leucocyten vorhanden, die zur Beseitigung der nekrotischen Gewebspartikel die Gefässe scheinbar verlassen hatten. Die Präparate von der Schildkröte und den Fröschen zeigten ebenfalls sehr reichlich die Entartung. Von den beiden Fröschen, deren Blut ich nicht aus einem eröffneten Gefäss nahm, sondern fälschlicher Weise aus dem stark blutigen Erguss im Rückenlymphsack, erhielt ich Präparate, die ungeheure Mengen von Lymphocyten enthielten, weswegen sie für meine Zwecke nicht recht brauchbar waren, auch waren sie stark durch Bakterien verunreinigt.

Die Beobachtung Dr Hamel's, dass die Zu- oder Abnahme der Veränderung abhängt von der erhöhten oder verminderten Einverleibung des Giftes, kann ich nach den Präparaten des mit Blei gefütterten Huhnes und der Katze, die zu diesem Zweck naturlich nicht getödtet wurden, bestätigen. Bei der Katze finden sich etwa 14 Tage nach Aufhören der Fütterung nur noch sehr vereinzelt die entarteten Blutkörperchen. Bei dem Huhn, bei dem sie von Anfang an in grösserer Zahl vorhanden waren, fanden sich dieselben nach Aufhören der Fütterung noch in grösserer Zahl als bei der Katze. In sehr geringer Anzahl sah ich die entarteten Erythrocyten ferner im Blute eines an chronischer Bleivergiftung seit längeren Jahren leidenden Malers, von dem ich einmal Präparate machte. Der Mann wurde schon mehrmals in der medicinischen Klinik und zum letzten Male vor einem halben Jahre etwa wegen schwerer Koliken und psychischer, auf Blei beruhender Störungen behandelt, und bald nach der letzten Entlassung erhob ich den genannten, mit den anderen Störungen nicht mehr korrespondierenden, guten Blutbefund. Weniger günstig war dieser in 3 Fällen von schwerer Kachexie nach Magenkrebs, bei denen sich in jedem Gesichtsfeld mehrere entartete Blutzellen fanden.

4. Ergebnisse der bisher besprochenen Versuche.

Um zum Schluss kurz noch einmal die bisherigen Ergebnisse meiner

dem Aufhören der Schädlichkeit, und das *Vorhandensein der Entartung bei Blei, bevor noch andere Krankheitserscheinungen bemerkbar sind.* Als neue Beobachtung füge ich hinzu das Bestehen der Entartung bei Vergiftungen mit den dem Blei in toxikologischer Hinsicht ähnlichen Schwermetallen, *Kupfer, Kobalt, Thallium* und dem Metalloid Arsen, dann die Beobachtung, dass bei den kernlosen, roten Blutkörperchen der Säugetiere die Entartung im Protoplasma beginnt und vor sich geht, also nicht an den Kern pathologisch vorhandener Normoblasten gebunden ist, dass aber *bei den Blutkörperchen der anderen Tierklassen die Entartung gerade vom Kern aus ihren Anfang nimmt* und dann über die ganze Zelle weiterschreitet.

In welcher Weise die genannten Gifte die Substanz der roten Blutkörperchen chemisch verändern, so dass es zu deren Entartung kommt, darüber wage ich kein Urteil zu geben. Am wahrscheinlichsten jedoch klingt wohl die Annahme, dass es sich bei den Metallen um analoge *chemischen Verbindungen mit dem Hämoglobin* handelt, die ich in der letzten Gruppe der Blutgifte oben angeführt habe. J. BRANDL (1) hat nämlich in den roten Blutkörperchen, die er durch die Centrifuge aus dem Blute von mit Kupferhämol gefütterten Tieren gewann, Kupfer nachgewiesen. Bei den Krebskachexien und den anderen das Blut schwer schädigenden Krankheiten findet vielleicht eine Verbindung toxischer Stoffwechselprodukte, deren Vorkommen in den roten Blutkörperchen durch EHRLICH erwiesen ist, mit dem Hämoglobin statt. Wenn man hierbei die allerdings durchaus nicht von allen Physiologen anerkannte Ansicht von HOPPE-SEYLER berücksichtigt, dass das Hämoglobin nicht rein mechanisch im Stroma wie das Wasser in einem Schwamme festgehalten wird, sondern dass es in Form einer lockeren chemischen Verbindung mit der Substanz der Stromata, Arterin und Phlebin genannt, vorhanden ist, so wird die Annahme zulässig, dass *die lockere Verbindung, welche das Arterin und Phlebin vorstellen, infolge einer grösseren Affinität zwischen Hämoglobin und Metallen bzw. zwischen Hämoglobin und Toxinen ganz aufgehoben wird und dass die neugebildeten Metallhämoglobine zu einer lebensfähigen Verbindung mit der Substanz der Stromata nicht befähigt sind.*

Aussicht genommenen Versuche mit den Metallen lediglich zum Zweck der Prüfung meiner Theorie anstellte. Ich sagte oben, dass das Kohlenoxyd einen Uebergang bildet zu den Metallen als Blutgiften, und so lag es nahe, zu sehen, ob die Kohlenoxyd-Hämoglobinbildung vielleicht ebenso auf die roten Blutkörperchen wirke wie die Metallhämoglobinbildung d. h. mit groben anatomischen Veränderungen der Blutkörperchen einhergehe.

Trotz einer grösseren Arbeit von ANGELO MOSSO (1) und einer in ihr citierten Arbeit von KUNKEL (2) in welchen diese Autoren behaupten, dass das Kohlenoxyd, ohne irgend welche anatomischen Veränderungen hervorzurufen, sich mit dem Hämoglobin verbindet und specifisch toxische Wirkungen in Abrede stellen, ging ich doch daran, mit 2 Mäusen und 2 Fröschen Versuche zu machen. Ich liess die Tiere etwa 4 % Kohlenoxyd enthaltendes Leuchtgas atmen, welches ich der Gasleitung entnahm und, um noch die darin enthaltenen Spuren von Schwefelwasserstoff zu entfernen, durch 2 Waschflaschen mit Bleiacetat und Kupfersulfatlösung streichen liess.

Die erste Maus starb nachdem sie 3 Tage lang täglich das Gas ca. 10 Minuten eingeatmet hatte, und nachdem sie jedesmal danach eine Zeit lang mit krampfhafter Atmung schwer betäubt auf der Seite gelegen hatte. Die zweite Maus wurde 10 Tage lang in derselben Weise behandelt. Beiden Tierchen wurde noch während des Lebens aus der Schwanzarterie das Blut entnommen, der ersten einmal, der zweiten zweimal, und zwar das zweite Mal, nachdem das Tier versehentlich bis nach dem Aufhören der Atmung in dem Gase gelassen war, aber noch bei schlagendem Herzen.

Die beiden Frösche hatten jeder 8 Tage lang durchschnittlich wohl je 30 Minuten in dem Gas gesessen und zeigten beide erst in den beiden letzten Tagen deutliche Krankheitserscheinungen. Dem ersten wurde das Blut aus dem noch schlagenden Herzen entnommen, dem zweiten, den ich eines Morgens in Totenstarre fand, entnahm ich es ebenfalls aus dem Herzen.

Die Präparate der mit Kohlenoxyd vergifteten 4 Tiere, namentlich die der beiden Frösche und die von der zweiten Blutentnahme der zweiten Maus, zeigten in allen Uebergängen und in grosser Zahl die oben beschrie-

oder überhaupt kaum gefunden hatte, die anderen Formen sehr bedeutend. Es waren der Grösse der roten Blutkörperchen entsprechende kreisrunde Zellen, in deren eosinrot gefärbtem Protoplasma sich deutlich 2—3 dunkelblaue ziemlich gleich grosse Körnchen scharf abhoben; in wenigen Zellen waren es 6—8 dann an Grösse verschiedene.

In den Präparaten der ersten Maus fand ich sehr viele degenerierte Zellen. Um die Erscheinung zu bestätigen, verwendete ich noch eine zweite ganz ebenso, nur entnahm ich dieser noch bei gutem Befinden nach 3 Tagen das erste Blut, während die erste Maus bei der Blutentnahme schon schwer krank war und bald nachher starb. Dem erwähnten guten Befinden des zweiten Tierchens entsprach einerseits eine sehr geringe Anzahl von entarteten Blutzellen; andererseits war ihr sehr reichliches Vorhandensein bei der bis zum Aufhören der Atmung geführten weiteren Vergiftung der Beweis dafür, dass die Intensität der Vergiftung mit der Intensität der Veränderungen Hand in Hand ging.

Durch diese Thatsache glaube ich die oben erwähnte Ansicht von KUNKEL *und* MOSSO, *wenigstens was die Blutkörperchen anlangt, wenn auch nicht erschüttert so doch dahin modificiert zu haben, dass die Befreiung der roten Blutkörperchen vom Kohlenoxyd rasch erfolgen muss, wofern die Blutkörperchen nicht nekrotischen Prozessen verfallen sollen.* Da die Thatsache der Bildung von Kohlenoxyd-Hämoglobin in den Blutkörperchen bei jeder CO-Vergiftung fest steht, möchte ich aus den durchaus gleichen anatomischen regressiven Veränderungen der Blutkörperchen des Blutes bei Vergiftung mit den genannten Metallen einerseits und mit Kohlenoxyd andererseits schliessen, dass *bei den Metallen in ähnlicher Weise eine Verbindung des Giftes mit dem Phlebin eintritt wie beim Kohlenoxyd.*

Zum Schluss muss ich noch Stellung nehmen zu einer Arbeit von VITTORIO BELLI(1). Er hat wie schon POGGI(2), die sogenannten Erythrocyten des Blutes, unter denen er aber nicht wie wir die roten Blutkörperchen selbst, sondern deren im Knochenmark liegende Mutterzellen versteht, mit Methylenblau blau gefärbt, während die roten Blutkörperchen diese Färbung nicht annehmen. Das Auftreten dieser färbbaren Erythrocyten bei Anämien ist nach BELLI ein zeitlich wechselndes, also nicht dauerndes.

von Krebs, Anchylostoma, Malaria, Syphilis oder sonst etwas bedingt ist, ist nach ihm gleichgültig.

Nach dieser Darstellung handelt es sich um normale Knochenmarkszellen, welche im kreisenden Blut unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht vorhanden sind, aber unter pathologischen Verhältnissen darin auftreten. Da ich von der Arbeit nicht das Original, sondern nur den eben wiedergegebenen kurzen und ganz ungenügenden Auszug bekommen konnte, kann ich nicht beurteilen, ob die Erythrocyten Belli's nicht etwa identisch sein könnten mit den von mir geschilderten Degenerationsformen. Mag es sich nun bei Belli um normale oder pathologisch veränderte Zellen handeln, ja mag dies selbst bei meinen Versuchen der Fall sein, jedenfalls ist ihr Auftreten im kreisenden Blute stets an pathologische Prozesse gebunden, sodass der im Anfang dieser Arbeit dargelegte Wert des Nachweises dieser Gebilde im kreisenden Blute für Diagnose und Prognose nicht herabgesetzt wird. Im Gegenteil glaube ich aus meinen Versuchen die Berechtigung, ja die Verpflichtung ableiten zu müssen, dass auch alle weiteren Blutgifte nach dieser Richtung von neuem geprüft werden. Es ist mir sehr angenehm hier am Schluss noch einmal hervorheben zu können, dass Heinz dies, als ich obige Zeilen niederschrieb, bereits gethan hatte. Möchten noch viele seinem Beispiele folgen!

Für die liebenswürdige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit erlaube ich mir, auch an dieser Stelle Herrn Professor Kobert und seinem Assistenten, Herrn Dr phil. Hoffmann, meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Rostock, Januar 1902.

Aus dem Institute für Pharmakologie und Physiologische Chemie zu Rostock (Direktor : Prof. Dr. R. Kobert).

Zur Giftwirkung des neutralen citronensauren und weinsauren Natriums und über ihren Einfluss auf die Blutgerinnung und die Kaseingerinnung mit Lab.

von

Dr. med. EDUARD FRHR. v. VIETINGHOFF-SCHEEL.

Zu den am kürzesten behandelten und am wenigsten beachteten Kapiteln der Toxikologie gehören die beiden Säuren, von deren neutralem Natriumsalz die nachstehenden Zeilen handeln sollen(1). Besonders ist es die Citronensäure, die in den toxikologischen Lehr- und Handbüchern entweder ganz übergangen oder in aller Kürze abgethan wird.

Es ist das insofern verständlich, als diese Säure bei Vergiftungen von Menschen bisher keine Rolle gespielt hat. Das wenige, was sich in der Litteratur darüber findet, berichtet uns nur von Erkrankungen, allerdings allerschwerster Art nach dem Genuss sehr grosser Mengen. Von einer beschriebenen Vergiftung mit tötlichem Ausgang habe ich nichts ermitteln können und zuverlässige Autoren geben an, dass eine solche bisher überhaupt noch nicht vorgekommen ist(2). Damit ist freilich nicht gesagt, dass sie überhaupt unmöglich ist, zum mindesten könnte sie ebenso gut zu stande kommen, wie mit der Weinsäure, von der mehrere

(1) Der grösseren Kürze wegen sind im Titel nur die vorzugsweise benutzten neutralen Salze erwähnt, obgleich in Ausnahmefällen die beiden Säuren auch in freier Form den Versuchstieren zu Vergiftungszwecken appliziert wurden.

(2) Der von Klusemann (vgl. weiter unten pag. 124) mitgeteilte Fall scheint nach Husemann's Auffassung zweifelhaft zu sein.

tötlich verlaufene Vergiftungen bein Menschen veröffentlicht worden sind(1).

Nach den Erfahrungen, die ich beim Tierexperiment gemacht habe, ist die Citronensäure als freie Säure und in neutraler Form für den Frosch und das Kaninchen z. B. ein sehr viel heftigeres Gift als die Weinsäure (vgl. ad I Versuch 1, 2, 4, 10, 11 und ad II, Versuch 4 u. 5); dasselbe ist auch schon früher von MITSCHERLICH experimentell nachgewiesen worden. Daher wäre es wohl denkbar, dass die Citronensäure auch für den Menschen ein gefährlicheres Gift ist, als man allgemein annimmt. Von einem gefährlichen Gift kann übrigens bei beiden Säuren keine Rede sein, denn es gehören immerhin sehr grosse Dosen dazu, um eine toxische oder gar letale Wirkung zu erzeugen. Ausserdem werden sie — und das gilt besonders von der Citronensäure — beim Publicum gar nicht zu den Giften gezählt, daher es auch niemandem einfallen wird mit Weinsäure oder gar mit Citronensäure sich vergiften zu wollen.

Soviel aus der Litteratur ersichtlich, scheinen die Vergiftungen mit Weinsäure auch mehr aus Versehen vorzukommen. Zum Teil mag auch die therapeutische Verwendung der beiden Säuren daran schuld sein; wenigstens lässt sich von der Citronensäure fast behaupten, dass sie erst durch die früher zu diuretischen Zwecken vielfach gebräuchlichen Citronenkuren, welche nicht selten zu schweren Schädigungen der Gesundheit geführt haben, ein toxikologisches Interesse gewonnen hat.

Zur Beurteilung der Frage, ob und inwiefern wir die Wein- und Citronensäure als Gift zu betrachten haben, möchte ich vor allem Alles, was ich hierüber in der Litteratur auffinden konnte, kurz besprechen. An diese Besprechung schliesst sich die Mitteilung über meine eigenen Versuche, deren Aufgabe es gewesen, eine präcisere Antwort auf die obige Frage zu finden, als die sehr wenigen und zum Teil veralteten bisherigen experimentellen Untersuchungen es gethan.

Zunächst soll eine Angabe der bekanntesten und gebräuchlichsten Hand- und Lehrbücher der Toxikologie über die beiden organischen Säuren Aufschluss geben. Ich beginne mit einigen älteren Werken :

CHRISTISON(2) berichtet über eigene Versuche, die er zusammen mit

Wasser gelöste Säure eingab. Er konnte keinerlei toxische Erscheinungen danach beobachten und bezeichnet daher die Weinsäure, Citronensäure und Essigsäure als ungiftig. Ein Beweis dafür ist nach CHRISTISON auch die Mitteilung eines Edinburger Wundarztes SIBBALD, dass 6 Drachmen (= 22,5 gr.) versehentlich eingenommen keinerlei Wirkungen hervorgebracht hatten. CHRISTISON's Versuche scheinen gegen die Ansicht von ORFILA, der die Weinsäure und Citronensäure als irritierende Gifte bezeichnet hatte, gerichtet gewesen zu sein. Leider stand mir die älteste Auflage des bekannten Lehrbuches der Toxikologie von ORFILA nicht zur Verfügung, so dass ich nicht im Stande war über ORFILAS' damalige Ansicht etwas Näheres zu erfahren. In der V. Auflage desselben Lehrbuchs(1) ist nur von 2 tötlich verlaufenen Vergiftungen mit Weinsäure und mit Cremor Tartari die Rede(2). Im letzteren Falle wurden von einem 37-jährigen Mann in der Trunkenheit angeblich 4 Unzen (= 120,0 gr.) weinsaures Kali eingenommen, welche schwere Vergiftungserscheinungen und den Tod am 4ten Tage herbeiführten. Ueber die Citronensäure finden sich in diesem Buche keine toxikologischen Angaben.

WIBMER(3) berücksichtigt die beiden Säuren vorwiegend als Genussmittel und Diuretica. Er hält die Weinsäure für diuretisch wirksamer, aber auch schädlicher für die Verdauung als die Citronensäure. Im übrigen spricht er sich für die Unschädlichkeit beider Säuren aus, ist also ein Anhänger CHRISTISON's und ein Gegner ORFILA's.

Nach VAN HASSELT(4) können die Weinsäure und der Weinstein nur in sehr grossen Dosen oder geringer Verdünnung als Gift in Betracht kommen. Die Citronensäure ist mit der Weinsäure in der Wirkung völlig identisch. Verf. führt 3 in der Litteratur beschriebene Vergiftungen mit Weinsäure an. An erster Stelle den schon erwähnten Fall von WATKINS, wo 1 Unze (= 30 gr.) Weinsäure anstatt Bittersalz aus Versehen eingegeben wurde, was den Tod des betreffenden 24-jährigen Mannes nach 9-tägigem Krankenlager zur Folge hatte. Der zweite Fall passierte im Jahre 1847 und ist von DEVERGIE und BAYARD beschrieben. Eine dritte

(1) ORFILA : *Lehrb. d. Toxikologie.* V. Auflage, deutsch von G. KRUPP. Braunschweig 1852, T. I, p. 154-56.

(2) Obgleich keine Autoren genannt sind, handelt es sich offenbar erstens um den Fall WATKINS (Journ. de Chim. med. 1845, p. 320) und zweitens um die von TYSON berichtete Vergiftung.

Vergiftung, von TAYLOR mitgeteilt, ist 1837 in London vorgekommen. VAN HASSELT meint, dass die Wirkung der Weinsäure viel Analogie mit der der Oxalsäure hat, sich aber mit geringerer Kraft und Schnelligkeit geltend macht, indem der Tod im allgemeinen erst nach Tagen erfolgt.

Etwas ausführlicher ist in HUSEMANN's Handbuch der Toxikologie (1) die Giftwirkung der Citronensäure besprochen : Die Todesursache soll weniger die Läsion des Magens als vielmehr die Einwirkung auf das Rückenmark und das verlängerte Mark sein. Vom Menschen werden grosse Mengen Citronensäure vertragen. BABINGTON nahm ca. 13,0 gr. in Form von Limonade zu sich, ohne üble Folgen zu erleben; bloss Abnahme der Frequenz und Stärke des Pulses. Längerer Gebrauch von Citronensäure führt zu Verdauungsstörungen, nach O'CONNOR sogar zu Kräfteverfall. KLUSEMANN (2) will spontane Blutungen (Hämoptysis), in einem anderen Falle Darmblutung mit tötlichem Ausgang beobachtet haben. Die Wirkung auf das Blut ist noch nicht genügend festgestellt. Nach MOROSCHINI und WÖHLER geht die Citronensäure in den Harn über; BUCHHEIM's Untersuchungen machen dieses unwahrscheinlich.

Auf p. 738 ff., heist es bei HUSEMANN von der Weinsäure, dass ihre Wirkung mit der der Citronensäure ziemlich genau übereinstimmt, sie toxikologisch aber etwas mehr in Betracht kommt, weil Vergiftungen in der Litteratur vorkommen.

TAYLOR's bekanntes Buch (3) enthält den Satz, dass die Weinsteinsäure nach der gewöhnlichen Annahme keine giftigen Eigenschaften besitzen soll; trotzdem werden einzelne Vergiftungsfälle darin angeführt : Der Fall WATKINS, den wir bereits kennen gelernt haben und von dem wir hier erfahren, dass er im Jan. 1845 Gegenstand einer Anklage vor Gericht gewesen ist. Weiter ist es die von DEVERGIE (4) beschriebene Vergiftung, welche von VAN HASSELT u. A. für zweifelhaft gehalten wird und einen litterarischen Streit zwischen DEVERGIE und ORFILA (5) veranlasst hat. Auf p. 153 bespricht TAYLOR das weinsaure Kali ganz kurz und meint, dass obgleich es gewöhnlich für ungiftig gehalten wird, es doch in mindestens einem Falle tötlich gewirkt hat (TYSON). Auch die von BELLOC (6) publicierte

Vergiftung mit Rochelle-Salz (weinsteinsaures Kali-Natron) wird erwähnt.

HERMANN (1) meint, dass, soweit die Untersuchungen reichen, die Weinsäure und Citronensäure ebenso wie Essigsäure, Buttersäure, Bernsteinsäure und Aepfelsäure nur in freiem Zustande toxische Allgemeinwirkungen haben. Die neutralen Alkalisalze derselben haben nur die Wirkungen der Alkalisalze überhaupt.

Von den in den letzten 2 Jahrzehnten erschienenen toxikologischen Lehrbüchern erwähne ich folgende :

BOEHM, NAUNYN und BOECK (2) schreiben der Citronensäure eine mit der Essigsäure übereinstimmende Wirkung zu und geben von der Weinsteinsäure an, dass sie tötliche Vergiftungen veranlasst hat.

Bei RABUTEAU (3) ist die Citronensäure nicht besonders erwähnt und erfahren wir über die Weinsäure auch nichts mehr, als wir aus dem Angeführten schon kennen gelernt haben.

Nach KOBERT (4) kommen mit der Citronensäure keine tötlichen Vergiftungen vor, doch haben die Citronenkuren schon Magendarmkatarrh, Blutungen in den Darmkanal und in die Lungen veranlasst. Mit Weinsäure sind Vergiftungen beim Menschen nur sehr selten beobachtet worden. Dabei kommt es zu einer weisslichen Verfärbung des Mundes und des Oesophagus. Die beobachtete rosenrote Tinktion der Magenmucosa kommt daher zu stande, dass das Blut in toto einen johannisbeerartigen bis rosenroten Farbenton annimmt. Der Tod erfolgt durch Lungenoedem.

LEWIN (5) beschreibt die durch Citronensäure hervorgerufenen Vergiftungserscheinungen (Kopfschmerzen, Schwindel, Neuralgieen, epileptiforme Krämpfe). Er führt einen Fall an, wo 2 Kinder 3 Citronen nüchtern verzehrt hatten und danach schwer krank wurden (Kollaps mit kaum fühlbarem Puls). Die chronische Citronensäurevergiftung soll zu Lungenblutungen führen.

v. JAKSCH (6) erwähnt unter den beschriebenen Vergiftungen durch Weinsäure nur den Fall TAYLOR. Lokale Veränderungen wie bei der Oxalsäure. Fortgesetzter Gebrauch der Weinsäure ruft die Symptome des Magendarmkatarrhs hervor. Von der Citronensäure giebt Verf. die Möglichkeit zu, dass bei dem ausgedehnten Gebrauch derselben Vergif-

tungen vorkommen können, betont aber, dass solche bisher nicht bekannt geworden.

A. J. KUNKEL äussert sich folgendermassen : « Die Weinsäure und Citronensäure haben durch Aufnahme grosser Mengen in Pulverform zu schweren, die Weinsäure sogar schon zu tödtlichen Vergiftungen geführt. Das Blut soll lackfarben gefunden worden sein. Es handelt sich im Wesentlichen um Aetzwirkung ».

Endlich möge hier noch das neueste, im letzten Jahre erschienene Buch über Toxikologie von KIONKA(1) seinen Platz finden. Von der Citronensäure sagt Verf. dasselbe, was wir bei KOBERT erwähnt gefunden hatten. Die angeführten Vergiftungen mit Weinsäure sind ohne Litteraturangaben und beziehen sich wahrscheinlich auf Fälle, die wir schon kennen.

Die in den vorstehenden älteren Werken angeführten *Experimentalarbeiten über Citronensäure und Weinsäure* habe ich noch nicht erwähnt und will ich es jetzt thun. Die Zahl dieser Arbeiten ist sehr gering. CHRISTISON's und COINDET's Versuche haben wir bereits kennen gelernt. Ausser diesen beiden Antoren scheinen nur noch POMMER(2), MITSCHERLICH(3) und DEVERGIE(4) Tierexperimente gemacht zu haben, in neuerer Zeit STEINFELD(5). Gelegentlich der Besprechung meiner eigenen Versuche im experimentellen Teil werde ich auf diese Arbeiten näher eingehen.

Beim Durchsehen der Journalliteratur habe ich zwei Citate aus dem Jahre 1893 aufgefunden, die sich auf die Weinsäure beziehen, mir aber inhaltlich unbekannt geblieben sind. Es ist das eine Arbeit von CHABRIÉ(6) und eine von TREVITHICK(7) mitgeteilte Weinsäurevergiftung.

---

(1) *Grundriss der Toxikologie.* Leipzig, 1901, p. 82.

(2) Med. chirurg. Zeitung von Ehrhart, 1828, Bd. II, p. 25. Cit. n. MITSCHERLICH.

(3) *De acidi acetici, oxalici, tartarici, citrici, formici et boracici effectu in animalibus observato.* Berolini 1845, p. 27-39.

(4) Cit. n. HUSEMANN u. VAN HASSELT.

(5) Inaug. Dissertat. Dorpat 1884, mitgeteilt von H. MEYER im Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. Bd. 20, 1886, p. 46-49. Der Titel dieser Arbeit lautet : *Untersuchungen über die toxischen und therapeutischen Wirkungen des Wismuths.* Verf. verwendete zu seinen Versuchen Lösungen von weinsaurem und citronensaurem Wismuthnatron und da die Menge des in diesen Lösungen enthaltenen weins. und citronens. Natr. eine sehr

Einige meinem Thema ferner stehende Arbeiten mögen der Vollständigkeit wegen hier wenigstens genannt sein. Es sind das 2 ältere unter BUCHHEIM's Leitung in Dorpat entstandene Arbeiten von PIOTROWSKI (1) und von MAGAWLY (2), nach denen unsere beiden Säuren, frei genommen, grösstenteils im Körper verbrannt werden und nur zu einem kleinen Teil (bei der Citronensäure sogar garnicht) als Alkali- oder Kalksalze im Harn erscheinen. Frühere Untersuchungen von WÖHLER (3) hatten andere Resultate ergeben (4).

Ebenfalls aus Dorpat stammen 4 Arbeiten über die Wirkung des citronens. Natr. auf den Stoffwechsel und die Ausscheidung im Harn, welche von STADELMANN angeregt und von BECKMANN (5), BURCHARD (6), KLEMPTNER (7) und HAGENTORN (8) verfasst wurden.

I. — Ueber die Wirkung der Citronensäure und Weinsäure, besonders ihrer neutralen Natriumsalze bei Einspritzung unter die Haut.

Vorausgesetzt, dass die bereits erwähnten Versuche von CHRISTISON und COINDET, POMMER, MITSCHERLICH, DEVERGIE und STEINFELD die einzigen Tierexperimente mit der Citronensäure und der Weinsäure sind, die die Wirkung dieser beiden Säuren auf den tierischen Organismus erforschen sollten, so ist abgesehen von STEINFELD's Versuchen bisher nur die Vergiftung per os und die intravenöse versucht worden. CHRISTISON und COINDET führten ihren Versuchstieren (Katzen) die in Wasser gelöste Säure per os zu. Desgleichen hat MITSCHERLICH ihre Wirkung nur nach innerer Darreichung bei Kaninchen studiert. POMMER injicierte sie seinen Hunden in die Cruralvene. Von DEVERGIE's Versuchen heisst es bei

---

(1) *De quorandam acidorum in organismo humano mutationibus.* Inaug. Dissert. Dorpat, 1856.

(2) *De ratione qua nonnulli sales organici et anorganici in tractu intestinali mutantur.* Inaug. Dissert. Dorpat, 1856.

(3) Citate dieser Arbeiten finden sich bei PIOTROWSKI.

(4) Vgl. darüber HERMANN l. c.

(5) *Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des kohlensauren und citronensauren Natrons auf die Ausscheidung der Alkalien.* Inaug. Dissert. Dorpat, 1889.

(6) *Ueber den Einfluss des kohlensauren resp. citronensauren Natrons auf den Stoffwechsel, speziell auf die Stickstoffausscheidung.* Inaug. Dissert. Dorpat, 1889.

(7) *Ueber die Stickstoff- und Harnsäureausscheidung bei Zufuhr von kohlensaurem resp. citronensaurem Natron.* Inaug. Dissert. Dorpat, 1889.

(8) *Ueber den Einfluss des kohlensauren und citronensauren Natrons auf die Ausscheidung der Säuren im Harn.* Inaug. Dissert. Dorpat 1890.

HUSEMANN (1) nur, dass die beiden Säuren (besonders die Weinsäure) im Stande seien bei Hunden sehr rasch zu wirken, unter Umständen den Tod schon nach einigen Minuten herbeizuführen. Wahrscheinlich hat auch DEVERGIE seine Versuche nur mit den freien Säuren und nicht mit den neutralen Natriumsalzen derselben gemacht, auch kann es sich dabei wohl kaum um subkutane Einspritzung gehandelt haben (2). DEVERGIE's Versuche sind zwar die jüngsten unter den zuerst genannten, aber immerhin bereits 50 Jahre alt, stammen also aus einer Zeit, wo die subkutane Applikationsmethode noch unbekannt war (3). Heutzutage aber interessiert uns bei einem jedem Mittel auch seine subkutane Wirkung. Eine solche mit citronensaurem und weinsaurem Natron bei Fröschen und Katzen zu erzielen, scheint bisher nur von STEINFELD versucht worden zu sein (4). Jedenfalls bedarf das wenige, was an Tierexperimenten überhaupt vorliegt, einer Ergänzung und Nachprüfung, um so mehr als die Ansichten der genannten Autoren durchaus nicht übereinstimmen.

Der nun folgenden Besprechung meiner Versuche muss ich vorausschicken, dass ich für die letzteren fast ausschliesslich dass neutrale Natriumsalz der beiden Säuren benutzte und dass die Zahl der mit neutralem citronensaurem Natron gemachten Experimente bedeutend überwiegt. Die Citronensäure als solche und in neutralisierter Form interessierte mich in toxikologischer Hinsicht mehr als die Weinsäure, weil sie bei den von mir benutzten Tieren eine stärkere Giftwirkung entfaltete als diese. Meine für die Injektion bestimmten Lösungen stellte ich meist 5—10 % her. Die neutrale Substanz dazu wurde durch Eindampfen einer sorgfältig mit Natronlauge neutralisierten Säurelösung gewonnen. Das Verhältniss der Säure zum Natron war nahezu gleich. Eine 10 % saure Lösung brauchte ungefähr dasselbe Quantum 10 % Natronlauge, um neutral zu werden. Da sowohl die neutralen als auch die sauren

(1) l. c.

(2) Nähere Angaben darüber fehlen bei HUSEMANN, der diese Versuche im übrigen mehr als die anderen Autoren berücksichtigt.

(3) Dieselbe wurde erst im Jahre 1853 von ALEXANDER WOOD für die Applikation von Arzneimitteln erfunden. (Vgl. KOBERT, Lehrb. d. Pharmakotherapie. Stuttgart, 1897, p. 39.)

(4) Dieser Autor teilt 6 seiner Versuche an Fröschen (4 mit weins. und 2 mit citronens. Natr.) ausführlicher mit. Die Ergebnisse derselben werde ich noch zu erwähnen haben. Dass er auch versucht hat Katzen endermatisch zu vergiften, geht aus seiner Bemerkung, er habe bei diesen Tieren nach subkutaner Applikation von grösseren Mengen (bis 2,0 gr. pro dosi) keinerlei Vergiftungssymptome beobachten können, hervor.

Lösungen schwächerer Konzentration die Neigung haben in wenigen Tagen sich zu zersetzen, wurde die Injektionsflüssigkeit fast für jeden Versuch frisch gelöst und ihre neutrale Reäktion jedesmal nachgeprüft. Von grösserer Haltbarkeit erwies sich eine 30—40 % Säurelösung; diese konnte durch Wochen vorrätig gehalten werden ohne dass Zersetzung eintrat.

Für die *subkutane* Vergiftung benutzte ich als Versuchstiere : *Frösche* (rana esculenta und temporaria), *Mäuse, Meerschweinchen* und *Kaninchen.*

Bei den Fröschen traten nach der Injektion von konzentrierteren Lösungen (5 % neutr. citrons. Natr.) als erste Vergiftungssymptome die von KOBERT(1) bei Besprechung der Citronensäure erwähnten *fibrillären Muskelzuckungen* auf, welche stundenlang anhielten und *besonders heftig an den Phalangen* sich zeigten. Zur Hervorbringung dieser Symptome ist eine relativ geringe Menge unseres Giftes erforderlich (1/2—1 c.c.), tötlich wirken aber erst wiederholte Einspritzungen von mehreren Kubikcentimetern (2—3 c.c.) einer 5 % Lösung. Rascher wirkt natürlich eine 10 % Lösung; von dieser genügte eine einmalige Injektion von 3 c.c. (= 0,3 gr.) neutr. citronens. Natr., um einen grossen Frosch in 4 Stunden zu töten. Soweit meine Erfahrungen reichen ist *0,2—0,3 gr. neutr. citronens. Natr.* als *letale Dosis für den Frosch* anzusehen, das wären etwa 4—5 mgr. pro gr. (oder 4—5 gr. pro kgr.) Tier. *Ungefähr ebensoviel* beträgt sie, *wenn 5—10 % freie Säure injiciert wird.*

STEINFELD giebt als prägnantestes Symptom der Vergiftung an : « *fibrilläre und gruppenweise Zuckungen aller Skeletmuskeln, die nach Durchtrennung der zugehörigen Nerven bestehen bleiben, somit peripherischen Ursprungs sind.* » Nach ihm verursachen 0,06—0,08 gr. weinsaures Natr. und 0,02—0,04 gr. citronensaures Natr. noch keine nachweisbaren Wirkungen auf Frösche, dagegen führen grössere Gaben (bis 0,3 gr.) zu Paralyse des Nerven- und Muskelsystems, welche mit dem Tode endigen kann. Im allgemeinen kann ich STEINFELD's Beobachtungen bestätigen, vor allem stimmen unsere als hochgradig toxisch resp. letal angegebenen Dosen genau überein(2).

Für die von mir untersuchten warmblütigen Tiere vermag ich keine bestimmte tötlich wirkende Menge pro kgr. lebend Gewicht anzugeben,

(1) Lehrb. d. Intox. l. c.

dazu ist einerseits die Zahl der Versuche zu gering, andrerseits habe ich bei der subkutanen Vergiftung des Kaninchens z. B. zu wenig einheitliche Resultate erhalten.

Aus meinen 2 Versuchen mit *weissen Mäusen* (Versuch 3 u. 5) lässt sich nur soviel ersehen, dass diese an sich zarten und wenig widerstandsfähigen Tiere viel weniger, etwa halb so viel vertragen als Frösche von entsprechender Grösse, und dass auch bei ihnen das *neutrale citronensaure Natr. viel energischer wirkt als das weinsaure.*

Das *Meerschweinchen* in Versuch 6 vertrug etwa 0,7 gr. pro kgr. und das Kaninchen in Versuch 7 nur etwa 0,2 gr. pro kgr. Tier, während dem zweiten *Kaninchen* (Vers. 8) 2,5 gr. pro kgr. Körpergewicht in stärkerer Konzentration dargereicht nichts geschadet hatten. Ebenso verschieden wie die von den 3 zuletzt genannten Tieren vertragene Maximaldosis ist die Zahl der Einspritzungen und die Dauer, innerhalb welcher sie gemacht wurden, gewesen. Während das Meerschweinchen und das erste Kaninchen im ganzen je 4 Einspritzungen in 9 resp. 14 Tagen bis zu ihrem Exitus gebraucht hatten, vertrug das zweite Kaninchen nicht weniger als 13 Einspritzungen neutr. citronens. Natr. in 20 Tagen und hernach nach einer Pause von ca. 2 Wochen noch 5 Einspritzungen freie Citronensäure von zum Teil sehr starker Konzentration in 7 Tagen.

Dass die *Weinsäure, subkutan injiziert, für den Frosch weniger giftig* ist *als* die *Citronensäure* wurde in der Einleitung schon erwähnt und wird auch von STEINFELD bestätigt. Man braucht an Weinsäure ungefähr das Doppelte der Citronensäuremenge, um den Tod des Tieres herbeizuführen. Dieselbe Erfahrung hatte MITSCHERLICH (1) beim Kaninchen nach innerer Eingabe gemacht. Nach MITSCHERLICH töteten schon zwei Drachmen (= 7,5 gr.) Citronensäure in den Magen gebracht ein Kaninchen nach 1/2—1 Stunde, während dieselbe Menge Weinsäure nur vorübergehende Vergiftungserscheinungen hervorbrachte; erst 3—4 Drachmen Weinsäure wirkten letal. Beide Säuren, zu 1 Drachme (= 3,75 gr.) gereicht, werden sowohl von der Katze (CHRISTISON u. COINDET) als vom Kaninchen (MITSCHERLICH) ohne Gefahr für das Leben vertragen. CHRISTISON und

Erkrankung des Meerschweinchens und des Kaninchens (Vers. 7), welche bereits bestand, als die beiden Tiere zum Experimentieren genommen wurden, bedingt sein kann. Eine Stütze erhält diese Annahme durch den Sektionsbefund und den Umstand, dass um dieselbe Zeit thatsächlich mehrere Kaninchen und Meerschweinchen im Institutsstall aus unbekannten Gründen umgekommen waren. Bei den beiden zu verschiedener Jahreszeit und an verschiedenen Orten untersuchten Kaninchen mag auch die Nahrung eine Rolle gespielt haben. Das erste Kaninchen (Vers. 7) hatte ausschliesslich Grünfutter erhalten, während das andere mit konsistenterer und kräftigerer Nahrung (Brod, Gerste, etc.) gefüttert wurde. Dass eine kräftige Nahrung und ein guter Ernährungszustand die Widerstandsfähigkeit erhöht, liegt auf der Hand.

Im grossen und ganzen dürfte, wenn ich meine Erfährungen zusammenfasse, die *letale Dosis für das Kaninchen und das Meerschweinchen der proportionalen des Frosches ziemlich nahe kommen* (1). Genaueres darüber muss durch weitere Versuche festgestellt werden; ich betone ausdrücklich, dass das eben von mir Gesagte mehr eine Vermutung als eine Behauptung sein sollte.

Ich lasse nun die Versuchsprotokolle dieses Kapitels folgen und behalte mir einige zusammenfassende Bemerkungen über die Symptome der Vergiftung, durch dieselbe entstehende Stoffwechselstörungen u. ä. im nächsten Kapitel, welches von meinen intravenösen Vergiftungsversuchen handelt, vor.

Versuch 1.

Frosch (rana esculenta).

18. I. 4 h. 10' nachm., erhält ein mittelgrosser Frosch 1 c.c. 5 % neutr. citronens. Natr. Lösung subkutan. Es treten alsbald fibrilläre Zuckungen an den Extremitäten auf.

20. I. 4 h. nachm. Injektion von 2 c.c. und am 21. I. 1 h. nachm. von 3 c.c. derselben Lösung. Danach werden die Zuckungen sehr hochgradig und treten am ganzen Körper auf.

Der Frosch befindet sich in einem permanenten Krampfzustande, erholt sich aber, nachdem am 22. I. keine Einspritzung gemacht worden war. In dem durch Druck auf die Blase am 21. I. und 22. I. reichlich entleerten Harn ist kein Calciumcitrat mikroskopisch nachzuweisen.

Versuch 2.

Frosch (rana esculenta).

25. I. 4 h. nachm. werden einem kleinen Frosch 2 c.c. einer 5 % neutr. citronens. Natr. Lösung unter die Haut gespritzt. Nach 10 Min. bereits die in Versuch 1 beschriebenen Krämpfe, denen ein tetanischer Zustand der Extremitäten folgt, so dass um 5 h. die Lebenszeichen fast erloschen scheinen.

6 h. liegt der Frosch wie tot da; die Atmung hat so gut wie aufgehört. Von Zeit zu Zeit erfolgt ein leichtes Vibrieren der Extremitäten.

26. I. Muskelzuckungen bestehen noch, im übrigen hat sich der Frosch erholt und ist am 28. I. wieder normal.

29. I. 4 h. 35′ nachm. subkutane Injektion von 2 c.c. derselben Lösung, was das Auftreten der obigen Symptome von neuem zur Folge hat.

30. I. Fortbestehen der fibrillären Muskelzuckungen, im übrigen der Zustand unverändert.

31. I. 6 h. 30′ nachm. Injektion von 2 c.c. derselben Lösung.

1. II. früh morgens wird der Frosch tot gefunden.

Sektion: Die Leber sieht fast schwarz aus, sehr blutreich. Unter dem Mikroskop weder in den Schnitten der Leber und Niere, noch auch in den zahlreich angefertigten Zupfpräparaten Krystalle von citronensaurem Kalk sichtbar.

Versuch 3.

Maus.

24. I. 4 h. 10′ nachm. wird einer mittelgrossen weissen Maus 1 c.c. 5 % Lösung neutr. citronens. Natr. subkutan injiciert.

Nach einer Stunde das Tier krank, zittert am ganzen Körper und sind an den Extremitäten krampfartige Zuckungen sichtbar.

25. I. morgens ist die Maus noch am Leben, vermag sich aber nicht mehr selbst aufzurichten. Die Zuckungen bestehen fort und treten anfallsweise auf.

6 h. nachm. scheint das Tier weniger apatisch zu sein. Sonst derselbe Zustand. In der Nacht tritt der Tod ein.

26. I. früh morgens *Sektion*: makroskopisch keine bemerkenswerten Veränderungen. Leber, Niere, Milz werden in frischem und gehärtetem Zustande mikroskopisch untersucht, erweisen sich frei von krystallinischen Massen; ebenso das aus dem Herzen entnommene Blut.

Versuch 4.

Frosch (rana esculenta).

Ein mittelgrosser Frosch erhält 5 % neutrales weinsaures Natr. unter die Haut gespritzt:

Am 17. I. 3 h. 30′ nachm., 1 c.c.
» 18. I. 4 h. 10′ » 2 c.c.
» 20. I. 4 h. » 3 c.c.
» 21. I. 1 h. » 4 c.c.

Befindet sich trotzdem ganz wohl und ist am 22. I. und 23. I. noch keinerlei

29. I. 4 h. 30'. Injektion von 4 c.c., was zur Folge hat, dass am 30. I. die ersten Vergiftungserscheinungen auftreten, welche sich in einer krampfhaften Kontraktion aller Phalangen äussern.

31. I. 6 h. 30'. Injektion von 4 c.c. Alsbald beginnen die obigen Vergiftungssymptome und am 1. II. früh morgens wird der Frosch tot gefunden.

Sektion : Als Folge der sehr reichlichen Zufuhr von Flüssigkeit hochgradige Oedeme am Abdomen und an den untern Extremitäten. Im Blut und den untersuchten Organen keine krystallinischen Niederschläge.

Im Laufe von rund 2 Wochen hatte der Frosch 8 Einspritzungen = 26 c.c. erhalten oder 1,3 gr. neutrales weinsaures Natr. in Substanz.

Versuch 5.

Maus.

28. I. 6 h. 10' nachm. wird einer weissen Maus 1 c.c. 5 % neutr. weinsaure Natr. Lösung unter die Haut gespritzt. 2 Stunden nach der Einspritzung ist das Tier noch vollständig normal. 29. I. morgens hat es sehr viel Harn gelassen, sieht krank aus.

29. I. 4 h. 40' Injektion von 1 c.c. derselben Lösung

30. I. ist die Maus so krank und schwach, dass sie sich nicht mehr aufrichten kann. 5 h. nachm. periodisch auftretende kurze schnappende Atemzuge. Die Lebensfunktionen fast erloschen. Eine halbe Stunde darauf wird das Tier getötet. Die Carotis fast blutleer. Das Blut wird mikroskopisch untersucht und enthält grosse Krystalle. (Stäbchen, deren Enden konkav sind.)

Versuch 6.

Meerschweinchen.

Ein Meerschweinchen von 615 1/2 gr. Gewicht erhält am 29. I. 4 h. 50' nachm. eine subkutane Injektion von 2 c.c. 5 % neutr. citronensaur. Natr. Lösung. Der vor der Injektion angesammelte Harn wird auf sein Reduktionsvermögen von Kupfersulfatlösung und auf seinen Indikangehalt untersucht, ebenso die spärliche Harnmenge etwa 24 Stunden nach der Injektion. Beide Male mit völlig negativem Erfolge.

31. I. 6 h. 35' nachm. Injektion von 4 c.c. subkutan.

1. II. Harnuntersuchung : Im Sediment grosse stäbchenförmige Krystalle, welche nach Zusatz von verdünnter Essigsäure wieder verschwinden. Zucker und Indikanprobe negativ.

5. II. 4 h. 45' nachm. Injektion von 6 c.c. subkutan.

6. II. Harnuntersuchung wie am 1. II.

7. II. 4 h. Injektion von 8 c.c. subkutan (= 0,4 neutr. Natr. citron.).

1/2 Stunde nach der Injektion beginnen heftige Zuckungen am ganzen Körper und um 5 h. liegt das Tier verendet in seinem Kasten.

Sektion : Die innern Organe, abgesehen von der Niere, Magenschleimhaut und einigen Dünndarmschlingen normal. Nach Entfernung der fibrösen Kapsel zeigt die Nierenoberfläche eine körnige Beschaffenheit. An der Magenschleimhaut finden sich stecknadelkopfgrosse geschwürige Veränderungen. Die Dünndarmschlingen sind zum Teil abnorm gerötet.

Mikroskopisch lassen sich keine krystallinischen Niederschläge nachweisen.

Versuch 7.

Kaninchen.

Kaninchen 1890 gr. schwer wird am 5. III. in den Käfig gesetzt.

6. III. hat es reichlich Harn gelassen welcher weder die Kupfersulfatlösung reduziert noch indikanhaltig ist.

7. III. 6 h. nachm. Injekt. von 2 c.c. einer 7 % neutr. Natr. citr. Lösung.

8. III. 1 h. » » » 4 c.c. » » » » » »

9. III. 11 h. 45′ vorm. » » 6 c.c. » » » » » »

Vor und nach jeder Injektion wird der Harn untersucht.

Am 7. III. reduziert der Harn nicht.

» 8. III. » » » etwas.

» 9. III. » » » ziemlich stark.

» 10. III. » » » recht stark.

Der stark reduzierende Harn wird in Gärungsröhrchen gethan und aufgestellt. Da die alkalische Reaktion des Harns nicht ganz beseitigt war, ist am nächsten Morgen eine geringfügige CO_2-Gärung aufgetreten. Die Wiederholung der Gärungsprobe mit etwas angesäuertem Harn fällt ganz negativ aus.

12. III. und 13. III. sind die gelassenen Harnmengen für eine Untersuchung zu gering, erst am 14. III. konnte wiederum reichlich Harn aufgefangen werden.

Der Harn vom 14. III.—16. III. reduziert deutlich.

» » » 18. III. » schwach.

» » » 19. III. » deutlich.

» » » 20. III. » nicht.

Am 20. III. 1 h. Injektion von 6 c.c. einer 5 % neutr. citronensaur. Natr. Lösung unter die Haut.

21. III. morgens reduziert der Harn wiederum etwas.

21. III. 4 h. wird das Tier in seinem Käfig tot gefunden.

Sektion : Die Organe der Bauchhöhle normal. Der Magen prall gefüllt. Antrum pylori verengt. An der Dünndarmschleimhaut vereinzelte kleine Ulcera. Der Dickdarm gefüllt. Im Endstück des Darmtraktus sehr harte Kotmassen. Die Blase mässig gefüllt, enthält trüben eiweisshaltigen Harn, welcher auch etwas reduziert. Harnsediment besteht aus amorphen Massen.

Versuch 8.

Kaninchen.

24. VIII. wird ein Kaninchen in den Käfig gesetzt.

25. VIII. hat es Harn gelassen, welcher die FEHLING'sche Lösung nicht reduziert und mit dem die TROMMER'sche Probe negativ ausfällt.

25. VIII. 11 h. 30′ vorm. Injektion von 5 c.c. 5 % neutr. citronens. Natr. Lösung unter die Haut (1).

26. VIII. Tier ganz munter.

(1) Betreffend der in diesem Versuche angegebenen c.c.-Zahlen ist zu bemerken, dass die am Kolben der Spritze markierten Maasse nicht ganz richtig waren und nachträglich als etwas zu klein sich erwiesen, so dass die genannten 5 c.c. in Wirklichkeit nur 4 1/2 c.c. ausmachten.

Der Harn reduziert nicht.

27. VIII. 11 h. 30' Injektion von 7 c.c. subkutan.

28. VIII. 12 h. 40' nachm. Injektion von 10 c.c. subkutan.

Der Harn reduziert schwach.

29. VIII. 11 h. 30' vorm. Injektion von 10 c.c.

30. VIII. 12 h. 50' nachm. » » 12 c.c.

Der Harn reduziert deutlich.

31. VIII. 12 h. 15' nachm. Injektion von 15 c.c. subkutan.

Der Harn reduziert.

4. IX. Injektion von 15 c.c. subkutan.

Der Harn reduziert.

Das Gewicht beträgt 2320 gr.

5. IX. Injektion von 20 c.c.

1 h. nachm. der Harn reduziert stärker.

6. IX. 8 h. 15' Injektion von 25 c.c.

Der Harn reduziert. Bei allen diesen Injektionen hatte es sich um 5 % neutr. Natr, citr. gehandelt.

7. IX. und 8. IX.

Die Gärungsprobe fällt negativ aus.

10. IX. 1 h. 30' Injektion von 10 c.c. 10 % neutrale Lösung.

Der Harn reduziert ziemlich stark (besonders bei Anwendung der TROMMER'schen Probe).

11. IX. 11 h. 50' vorm. Injektion von 13 c.c. 10 % Lösung.

12. IX. 12 h. 30' nachm. Injektion von 20 c.c. 10 % Lösung subkutan.

Der Harn reduziert.

14. IX. 12 h. 50' nachm. Injektion von 25 c.c. 10 % Lösung subkutan.

Vom 14. IX.—2. X. wird mit dem Injizieren von neutr. citronens. Natr. ausgesetzt und das Tier beobachtet. Es fühlt sich ganz wohl und frisst mit Appetit, leidet aber seit Tagen an Diarrhöe. Der Harn wird täglich untersucht, reduziert anfangs stark. Die Gärungsprobe fällt wiederum negativ aus. Nach einigen Tagen und besonders gegen Ende des Monats wird die Reduktion merklich geringer.

Vom 2. X. an werden die Vergiftungsversuche mit freier Citronensäure fortgesetzt.

2. X. Injektion von 10 c.c. 10 % freier Citronensäure.

3. X. 1 h. 25' nachm. Injektion von 5 c.c. 20 % freier Citronensäure.

4. X. 12 h. mittags » » 10 c.c. 20 % » »

8. X. 12 h. 10' mittags » » 10 c.c. 30 % » »

9. X. 1 h. 10' nachm. » » 15 c.c. 30 % » »

Am Abend sieht das Tier entschieden krank aus und liegt am nächsten Morgen des 10. V. in den letzten Zügen. Im Laufe des Vormittags tritt der Tod ein.

Sektion : Gewicht 2140 gr. Der Körper sieht gedunsen aus. Eröffnung der Bauchhöhle. Schleimhaut des ganzen Magendarmtraktus erweist sich überall als normal. Die Niere verhältnissmässig klein von einer sehr reichlichen Fettkapsel derb umschlossen. Nach Entfernung der fibrösen Kapsel und Durchschneidung erscheint das Organ sehr blutreich. Harnblase leer. Der linke Ventrikel blutleer mit einigen kleinen Gerinnseln. Der rechte Ventrikel ist mit Blutgerinnseln vollständig ausgefüllt. Im subkutanen

Zellgewebes, besonders in der Umgebung der Injektionsstellen sind ausgedehnte Partieen stark angeätzt und eitrig. Der zuletzt aufgefangene Harn des Kaninchens reduziert stark die FEHLING'sche Lösung und deutet die Art der Reduktion unzweifelhaft auf das Vorhandensein von Zucker, was durch die Gärungsprobe auch bestätigt wird.

Prüfung der *Alkalescenz des Blutes* nach einer Modifikation der Methode v. LOEWY-ZUNTZ(1) mit Hilfe des LEITZ'schen Blutalkalimeters ergab eine um 1/3 herabgesetzte Alkalescenz, wenn man normaler Weise beim Kaninchen auf c. 700 mgr. NaOH ansetzt. (Beim gesunden Menschen schwankt sie zwischen 426,4 und 533,0 mgr. NaOH.)

Versuch 9.

Frosch (rana temporaria).

Ein mittelgrosser Frosch erhält am 18. IX. 6 h. nachm. 1 c.c. 10 % neutr. Natr. citr. Lösung unter die Haut gespritzt. Nach der vorübergehenden Natriumwirkung erfolgt Schwäche und Depression, so dass die Rückenlage vertragen wird. Nach 1 und 2 Stunden status idem.

19. IX. morgens wird der Frosch tot gefunden.

Sektion und Anfertigung mikroskopischer Präparate vom Blut und Knochenmark, der Nieren und der Milz. Ergebnis wie bei den vorigen Versuchen.

Versuch 10.

Frosch (rana temporaria).

16. XI. 2 h. 20' nachm. Subkutane Injektion von 3 c.c. 10 % neutr. Natr. citr. Lösung einem grossen 64 gr. schweren Frosch. Sofort treten die in Versuch 1 und 2. näher beschriebenen Erscheinungen auf. Nach 2 Stunden ist der Frosch schwerkrank und nach 4 Stunden tot.

Versuch 11.

Frosch (rana temporaria).

17. XI. 11 h. vorm. werden einem 55 gr. schweren Frosch 3 c.c. 10 % neutr. Natr. tartar. unter die Haut gespritzt. Alsbald Zuckungen an den Phalangen, Steifigkeit der Glieder, kauernde Stellung Nach 4 Stunden status idem.

Am Morgen des 18. XI. hat sich der Frosch erholt und ist am 19. XI. wieder ganz gesund.

19. XI. 1 h. Injektion von 4 c.c. derselben Lösung. Es treten dieselben Erscheinungen auf, der Frosch bleibt aber am Leben.

20. XI. 11 h. 20' Injektion von 6 c.c. derselben Lösung. Dabei Beobachtung der Herzthätigkeit (30 Kontraktionen in der Minute).

20. XI. 12 h. 15' Vibrieren die Phalangen an allen 4 Extremitäten sehr stark.

20. XI. 4 h. 30' scheint das Leben erloschen, nur das Herz kontrahiert sich noch unregelmässig ca. 20 Mal in der Minute.

2. XII. 12 h. 10′ vorm. Injektion von 2 c.c. derselben Säurelösung.

2. XII. 1 h. 25′ das Tier matt, von tonischen Krämpfen gequält.

2. XII. 2 h. 15′ tot.

Versuch 13.

Frosch (rana temporaria).

9. XII. 11 h. 45′ vorm. Injektion von 1 c.c. 10 $^{0}/_{0}$ neutr. weinsaurer Natr. Lösung einem mittelgrossen Frosch (40 gr.). Es treten keinerlei Symptome auf.

10. XII. 10 h. 15′ vorm. Injektion von 2 c.c. derselben Lösung. Nach einer Stunde wird Trismus beobachtet.

10. XII. 6 h. nachm. tonische Krämpfe an den unteren Extremitäten.

10. XII. 6 h. 15′ 7 unregelmässige Herzkontraktionen in 1 Minute. Die Krämpfe bestehen fort. 6 h. Tod.

Versuch 14.

Frosch (rana temporaria).

11. XII. Bei einem 36 gr. schweren Frosch werden 43 Herzkontraktionen pro Minute gezählt.

3 h. 16′ Injektion von 1 c.c. 40 $^{0}/_{0}$ Citronensäure (= 0,4 gr. freie Säure) in den linken Oberschenkel, was momentanen Tetanus desselben zur Folge hat.

Beobachtung der Herzarbeit :

3 h. 18′	: 36	Herzkontraktionen.	an der Form der Kontraktionen ändert sich nichts weiter, als dass sie immer schwächer werden.
3 h. 25′	34	»	
3 h. 30′	24	»	
3 h. 35′	19	»	
3 h. 40′	15	»	
3 h. 45′	13	»	
3 h. 55′	6	»	
4 h.	5—6	»	
4 h. 5′	8	»	
4 h. 10′	6	»	
4 h. 16′	3—4	»	
4 h. 20′	3	»	

4 h. 30′ Herzstillstand in Diastole und Tod.

II. — Von der Wirkung des neutralen citronensauren und weinsauren Natriums, sowie der Citronensäure und Weinsäure bei intravenöser Vergiftung.

Die bereits citierte Arbeit von POMMER scheint in der ganzen toxikologischen Litteratur die einzige zu sein, welche über intravenöse Vergiftungs-

über einige organische Säuren(1) etwas näher kennen gelernt. POMMER injicierte seinen Hunden nahezu 1 gr. Citronensäure resp. Weinsäure, in 15 gr. Wasser gelöst in die linke Cruralvene. Die im Laufe von 3 Minuten in den Blutkreislauf gelangte Weinsäure hatte den Tod des Tieres nach einer Stunde veranlasst, die Citronensäure dagegen, in derselben Weise und Menge zugeführt, brachte keinerlei Vergiftungssymptome zuwege — Resultate, die ich mir nicht erklären kann. Meines Erachtens hätte es gerade umgekehrt sein müssen. Nicht nur dass ich die Citronensäure resp. das citronensaure Natr. bei der subkutanen Vergiftung als ein stärker wirkendes Gift als die Weinsäure kennen lernte, auch meine beiden Parallel-Versuche (Vers. 4 u. 5) bei *Kaninchen*, denen ich 10 % Lösungen in die Vene einspritzte, sind sehr charakteristisch für die *intensivere Giftwirkung des Natr. citr.* ausgefallen, während *0,3 gr. neutr. citronens. Natr. in 10 % Lösung langsam in die V. jugularis injiziert heftige Vergiftungserscheinungen* hervorgerufen hatten und *0,5 gr. Natr. citr. den Tod in 3 Minuten* veranlassten, gelang es mit derselben Mengen Natr. tartaric. nicht einmal deutlich ausgesprochene Symptome einer Vergiftung wahrzunehmen.

Die beiden freien Säuren wirken ihren Natronsalzen analog; als Beleg dafür können gleichfalls einige Versuchsprotokolle dieses Kapitels dienen. Für ein mittelgrosses Kaninchen war 1 gr. Weinsäure erforderlich um eine rasche letale Wirkung zu erzielen, dagegen bewirkte die Citronensäure in einer Menge von nur 0,2 gr. bei einer um 650 gr. schwereren Katze rapides Sinken des Blutdrucks und fast momentanen Herzstillstand.

Damit wäre ich zur Frage gelangt, wie der *Blutdruck* nach Injektion unseres Giftes in die Vene sich verhält und welchen Schwankungen er dabei unterworfen ist, eine Frage, an die ich mit 3 Versuchen herangetreten bin. Diese 3 Versuche wurden nur mit neutr. citronens. Natr. und mit Citronensäure gemacht, dieselben mit der Weinsäure zu wiederholen, reichte die Zeit nicht hin, da mir der betr. Apparat und die Assistenz nur ausnahmsweise zur Verfügung standen. Ich muss es dahingestellt sein lassen, ob die Weinsäure in Anbetracht ihrer sonst mit der Citronensäure verwandten Wirkung auch ähnliche Blutdruckschwankungen veranlassen würde.

Die Tabellen im Versuchsprotokoll geben die Hauptmomente der Veränderung von Blutdruck und Puls in Zahlen an und sind mit erläuternden Bemerkungen versehen, daher genügt hier eine kurze Besprechung.

---

(1) l. c.

In Versuch I bemerken wir nach jeder Injektion ein nicht unerhebliches Sinken des Blutdrucks, ebenso in Versuch 3; in Versuch 2 dagegen ein Ansteigen desselben bevor die letale Dosis erreicht war. Trotz dieser verschiedenen Erfahrungen bei der Registrierung des Blutdrucks ist es wahrscheinlicher, dass letzterer durch die Citronensäure und das citronensaure Natr. zum Fallen gebracht wird als zum Steigen. Die Citronensäure setzt analog den übrigen Säuren die Leistungsfähigkeit des Herzens, wie ich mich zu wiederholten Malen überzeugen konnte, in bedeutendem Maasse herab; als Folge der geschwächten Herzaktion aber muss der Blutdruck naturgemäss sinken.

Das in Versuch 2 beobachtete Steigen desselben konnte auf Reizung der vasomotorischen Rückenmarkscentra, speziell des sog. Hauptcentrums, beruhen, denn es ist sicher, dass die Citronensäure einen Reiz auf das Rückenmark überhaupt ausübt. Als Beweis dafür dienen die Krämpfe, die nach der Halsmarkdurchschneidung noch auftreten, wie Versuch 3 lehrt. In diesem letzteren Versuche konnte ein Steigen des Blutdrucks, wie es in Versuch 2 geschah, nicht zu Stande kommen, weil das Halsmark vollständig durchtrennt war, dagegen bedingte die durch die Säure hervorgerufene schwächende Wirkung aufs Herz nach jeder Einspritzung ein Sinken des Blutdrucks. In Versuch 1 wurden die willkürlichen Bewegungen und Lebensäusserungen nicht mit Curare, sondern mit Chloralhydrat ausgeschaltet, also mit einem Mittel, dessen herzlähmende Wirkung zweifellos ist; mit anderen Worten hatten wir es in Versuch 1 von Hause aus mit einem geschwächteren Herzen zu thun als in Versuch 2.

Bezüglich der *Symptome,* welche die Citronensäure und die Weinsäure bei meinen Versuchstieren bewirkten, möchte ich das in den Protokollen beider Kapitel ausführlicher Beschriebene im Nachstehenden kurz zusammenfassen und mit den Beobachtungen früherer Autoren vergleichen.

Beim Frosch lernten wir als das wichtigste und am auffallendsten zu Tage tretende Merkmal der Vergiftung die fibrillären Muskelzuckungen, welche an den Phalangen der unteren Extremitäten besonders deutlich und anhaltend sich zeigten, kennen. Ich habe bemerkt, dass dieselben

beobachtet(1). Bei der Maus traten Krämpfe wie beim Frosch auf, dann Parese und schliesslich doppelseitige Lähmung; im letzten Stadium machte sich auch hochgradige Dyspnoe bemerkbar. Krampfartige Zuckungen am ganzen Körper konnten beim Meerschweinchen 1/2 Stunde vor Eintritt des Exitus letalis beobachtet werden. Bei *Kaninchen* traten als *Erscheinungen nach der intravenösen Injektion von neutr. Natr. citr. heftige Krämpfe klonischer und tonischer Art, Tetanie, Salivation* und *Parese* auf, dagegen gestaltete sich die intravenöse Vergiftung, mit neutralem weinsaurem Natr. begonnen und mit freier Weinsäure fortgesetzt, bei diesem Tier weniger charakteristisch. Erst sehr grosse Dosen der freien Säuren riefen deutliche Intoxikationssymptome hervor, unter denen ich als die wichtigsten Respirations- und Herzlähmung sub finem nenne.

Das wäre das Wesentliche meiner Beobachtung der Symptome. Verglichen mit dem, was POMMER, besonders aber MITSCHERLICH von den Erscheinungen der Citronensäure- und Weinsäure-Vergiftung erzählen, findet man, dass eine gewisse Uebereinstimmung zwischen MITSCHERLICH'S Angaben und dem von mir eben angeführten besteht.

POMMER erlebte nur nach der Weinsäure-Injektion eine Wirkung und nennt eine beschleunigte Atmung als vornehmstes Symptom, MITSCHERLICH dagegen liefert uns den Beweis einer schärferen Beobachtung. Er sah nach innerer Eingabe von Weinsäure beim Kaninchen Dyspnöe und Herzschwäche, einen allgemeinen Schwächezustand und Paralyse der Extremitäten. Die Citronensäure-Vergiftung wird nach ihm gekennzeichnet durch anhaltende Krämpfe, « Vibration » der Rückenmuskeln, Opisthotonus u. a.

Nicht uninteressant schien mir die Frage, ob bei einer längere Zeit hindurch fortgesetzten subkutanen Vergiftung mit citronens. Natr. resp. Citronensäure irgend welche *Stoffwechselstörungen* auftreten.

Zu diesem Behufe wurde der Harn meiner grösseren warmblütigen Versuchstiere ganz regelmässig auf sein Reduktionsvermögen und den eventuellen Gehalt an Eiweiss und Indikan geprüft. Es stellte sich beim *Kaninchen- und Hundcharn*(2) heraus, dass er normaler Weise das Kupfer-

sulfat nicht reduzierte, *nach wiederholten Injektionen* dagegen eine *sehr deutliche, aber für Zucker nicht charakteristische Reduktion* bei energischem Kochen eintrat. Durch die Gärungsprobe habe ich auch keinmal vergärbaren Zucker nachweisen können, aber dass andere reduzierende Substanzen infolge der Citronensäure-Vergiftung entstehen ist zweifellos und wird durch die Thatsache bestätigt, dass die Reduction schwächer wurde und schliesslich ganz anfhörte wenn ich mit den Einspritzungen aussetzte. Dem postmortalen Auftreten von Zucker im Harn meiner intravenös vergifteten Katzen will ich keine besondere Bedeutung beimessen, weil dasselbe ja bei gefesselten Katzen nichts seltenes ist, und weil es ferner auch durch Curare oder Chloralhydrat bedingt gewesen sein kann. Auch die Glykosurie, die beim Kaninchen auftrat, als das Tier schon im Todeskampfe lag, rechne ich nicht hierher, denn in Anbetracht der bei der Sektion aufgefundenen unter der Haut und am Abdomen verstreuten kleinen Eiterherde war sie wahrscheinlich durch Infektion zu stande gekommen. Welche reduzierende Substanz bei Hund und Kaninchen vorlag, bin ich zur Zeit noch nicht im stande anzugeben.

Nachstehend die 5 intravenösen Vergiftungsversuche in extenso.

Versuch 1.

Katze. (Blutdruckversuch.)

Eine 1900 gr. schwere Katze erhält 1,0 gr. Chloralhydrat in Lösung, intraabdominal injiciert, da sie ihrer Wildheit wegen nicht anders gebändigt werden kann. Sie verfällt nach einer Viertelstunde in eine leichte Betäubung; die Sensibilität und die Willensäusserungen bestehen in abgeschwächtem Maasse fort. Freilegung der V. Jugularis, des N. Vagus, der Carotis und der Trachea. Nach dem Eintreten völliger Betäubung künstliche Atmung und Verbindung der Carotis mit dem Kymographion, welches die den Blutdruck markierende Pulskurve auf eine rotierende Trommel aufschreibt. Die nachstehende Tabelle veranschaulicht die Schwankungen des Blutdrucks und der Pulsfrequenz während, vor oder nach dem bezeichneten Experiment. Die Injektionen von neutralem citronensauren Natr. geschahen in die Jugularis.

EXPERIMENT UND ZEIT	BLUTDRUCK mm.			Zahl der Pulse in der Minute	BEMERKUNGEN
	Max	Min.	Gesammt		
1/2 Stunde nach der Injektion v. [illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	

EXPERIMENT UND ZEIT	BLUTDRUCK mm.			Zahl der Pulse in der Minute	BEMERKUNGEN
	Max.	Min.	Gesammt		
20 Secunden nach der Injektion.	31	19	50	162	Der Puls hört zeitweilig ganz auf.
Vor, während und nach der Injektion von 1 c.c. 2,5 °/o neutr. Natr. citr. Lösung	51	48	99	210	Die Injektion bleibt ohne Einfluss auf den Blutdruck und den Puls.
Während d. Injekt. von 2 1/2 c.c. 2 1/2 o/o Lös. neutr. Natr. citr.	49	36	85	196	
Unmittelbar nach der Injektion.	31	25	56	144	
Erste Ischiadicusreizung, während derselben	59	38	97	156	
Unmittelbar nach der ersten Ischiadicusreizung	64	58	122	264	
Vor der zweiten Ischiadicusreiz.	25	22	47	186	
Unmittelbar nach der zweiten Ischiadicusreizung	38	35	73	c. 220	
Injekt. v. 3 c.c. 5 °/o Natr. citr. Lösung, während derselben .	37	29	66	198	
Unmittelbar nach der Injektion.	30	18	48	c. 220	Der Puls kaum zu zählen. Die Pulskurve hörte schliesslich auf, erscheint aber unter Ansteigen des Blutdr. wieder.
Vor und während der Injektion von 5 c.c. einer 5 °/o neutr. Natr. citr. Lösung in 25 Secunden .	32	19	51	c. 160	Gleich nach der Injekt. tritt unter Sinken des Blutdrucks auf 15 mm. Herzstillstand und Tod ein.

Sektion : Herz, Magendarmkanal und die Organe der Bauchhöhle normal. Herzstillstand in Diastole. Die Harnblase mit trübem Harn gefüllt. Derselbe reduziert stark die FEHLING'sche Lösung; auch die Gärungsprobe fällt positiv aus (ca. 3/4 °/o Zucker).

Versuch 2.

Katze. (Blutdruckversuch.)

Eine Katze von 2500 gr. Gewicht wird behufs Ausschaltung der willkürlichen Bewegungen und der dadurch bedingten Blutdruckschwankungen curarisiert.

Im übrigen wird der Versuch genau ebenso wie der vorige gemacht. In die Jugularis wird abwechselnd neutrales citronensaures Natr. und freie Citronensäure eingespritzt. Die Curarewirkung ist eine langsame und keine ganz vollständige.

ZEIT	EXPERIMENT	BLUTDRUCK mm.			Zahl der Pulse in der Minute	BEMERKUNGEN
		Max.	Min.	Gesammt		
5 h. nachm.	Erste Curare-Injektion in d. Vene	85	70	155	246	

ZEIT	EXPERIMENT	BLUTDRUCK mm.			Zahl der Pulse in der Minute	BEMERKUNGEN
		Max.	Min.	Gesammt		
5 h. 27′	Während und nach der Injektion von 2 c.c. 5 % freier Citronensäure in 5 Sec.	83	68	151	216	Nach der Injektion der Blutdruck im Steigen begriffen.
5 h. 28′		75	63	138	228	
5 h. 30′		96	89	185	216	
5 h. 33′		69	63	132	228	
5 h. 34′	Während der Injektion v. 4 c.c. 5 % neutr. Natr. citr. Lösung in 20 Sec.	73	65	138	c. 180	Die Pulskurve undeutlich, weil die Verbindungskanüle durch Blutgerinnsel verstopft.
5h. 34′ 30″	Unmittelbar nach der Injektion.	100	71	171	c. 120	»
5 h. 37′		72	57	129	234	
5 h. 38′	Während der Injektion von 4 c.c. 5 % freier Citronensäure in 10 Sec.	70	52	122	216	
5h. 38′ 39″	Unmittelbar nach der Injektion.	57	17	74	nicht zu zählen	Rapides Sinken des Blutdrucks. Herzstillstand.

Sofortige *Sektion* : Nach Eröffnung der Bauchhöhle schwache Herzkontraktionen sichtbar. Harnblase gefüllt. Der Harn reduziert stark FEHLING'sche Lösung und ergiebt die Gärungsprobe ca. 1 % Zuckergehalt. Im Harnsediment Krystalle.

Versuch 3.

Katze. (Blutdruckversuch.)

Dieser Versuch wurde mit einer grösseren Katze gemacht (Gewicht 2900 gr.) insofern ebenso wie seine beiden Vorgänger als das Tier gleichfalls curarisiert und tracheotomiert zur Beobachtung gelangte. Die einzige Modifikation bestand darin, dass das Halsmark behufs Ausschaltung des vasomotorischen Hauptcentrums durchtrennt wurde. Eingespritzt wurde mit Ausnahme der zuletzt angegebenen letal wirkenden Dosis in die V. femoralis und blieb sich die Menge in allen Fällen gleich, nur die Konzentration wechselte.

ZEIT	EXPERIMENT	BLUTDRUCK mm.			Zahl der Pulse in der Minute	BEMERKUNGEN
		Max.	Min.	Gesammt		
5 h. 35′ Nachm.	Nach dem 3ten Durchtrennungsversuche des verlängerten Marks	50	45	95	204	Eine jede Reizung des verlängerten Marks bedingt Erhöhung des Blutdrucks (Max. 112 mm.) mit nach-
5 h. 40′	Während der Injektion v. 2 c.c.					

ZEIT	EXPERIMENT	BLUTDRUCK mm.			Zahl der Pulse in der Minute	BEMERKUNGEN
		Max.	Min.	Gesammt		
5 h. 44′ 45″	Während der Injektion v. 2 c.c. 3 % neutr. Natr. citr. Lösung in 20 Secunden	40	34	74	168	5 Min. später Ischiadicus-durchschneidung und Reizung mit dem elekt. Strom bei 120 cm. Rollenabstand ohne Einfluss auf den Blutdruck.
5 h. 45′	Unmittelbar nach der Injektion.	35	25	60	168	
5 h. 55′	Während der Injektion v. 2 c.c. 5 % neutr. Natr. citr. Lösung in 10 Secunden	33	28	61	156	
5 h. 55′	Unmittelbar nach der Injektion.	34	14	48	159	
5 h. 59′		32	28	60	168	
6 h.	Während der Injektion v. 2 c.c. 7 % neutr. Natr. citr. Lösung in 20 Secunden	32	27	59	135	
6 h.	Unmittelbar nach der Injektion.	28	13	41	c. 144	Der Puls anfangs deutlich: 10 Sec. nach der Injektion nicht mehr zu zählen.
6 h. 2′		48	37	85	204	Tonische Krämpfe.
6 h. 7′	Vor und während der Injektion v. 2 c.c. 10 % neutr. Nat. citr. Lösung (Dauer derselben 15 Sec.)	31	27	58	128	
6 h. 7′ 8″	Unmittelbar nach der Injektion.	30	11	41	130	Anfangs der Puls nur in den ersten 15 Sec. nach beendigter Injektion zu zählen, hernach Pulslosigkeit unter raschem Sinken des Blutdrucks. Dieselbe hält ca. 3 Minuten an. Die tonischen Krämpfe wiederholen sich.
6 h. 10′		42	39	81	186	
6 h. 11′		35	32	67	168	6 h. 12′ Ischiadicus-Reizung ohne Einfluss auf den Blutdruck.
6 h. 14′		30	27	57	132	Mehrere Injektionen von freier Citronensäure verlaufen wirkungslos auf Blutdruck und Puls, weil die Flüssigkeit infolge von Verstopfung oder Zerreissung der V. femoralis nicht in den Kreislauf gelangt. Allmähliches Sinken des Blutdrucks und der Pulszahl.
6 h. 18′		28	25	53	132	
6 h. 22′		25	23	48	128	
6 h. 26′		23	21	44	126	
6 h. 38′		22	20	42	126	
7 h.	Wahrend der Injektion von 2 c.c. 20 % freier Saure in die inzwischen mühsam herauspräparierte V. Jugularis . . .	20	16	36	124	Unmittelbar nach der Injektion sinkt der Blutdruck auf ein Minimum v. 9,5 mm. Herzstillstand, Tod.

Sektion : Stillstand des Herzens in Diastole. Der in der Blase vorgefundene Harn reduziert die Fehling'sche Lösung, aber nicht ganz charakteritisch für Zucker, was durch die Gärungsprobe bestätigt wird, indem höchstens Spuren von Zucker in diesem Harn vorhanden sein können. Im Harnsediment Krystalle. Die Medulla oblongata erwies sich als vollständig durchtrent.

Versuch 4.

Kaninchen.

16. XI. Ein 1850 gr. schweres Kaninchen wird aufgebunden und erhält um 11 h. 45' vorm. in die freigelegte V. Jugularis sin. 3 c.c. einer 10 % neutralen citronensauren Natriumlösung eingespritzt. Dauer der Injektion 1 1/2 Minuten. Schon nach der Einspritzung der ersten 1 1/2 c.c. treten Vergiftungserscheinungen auf. Zuckungen und Krämpfe mit nachfolgendem Tetanus, welcher nach kurzer Unterbrechung 2 mal heftig einsetzt. Die Speichelsekretion vermehrt. Unter Beobachtung von antiseptischen Kautelen wird die Wunde vernäht. Hierauf wird das Tier befreit und auf die Diele gesetzt. Es nimmt einige Minuten lang ohne sich zu bewegen eine kauernde Stellung ein und erscheinen die willkürlichen Bewegungen sehr abgeschwächt, obgleich es auf Reize reagiert und die Rückenlage nicht verträgt. Nach ca. 10 Minuten lässt die Parese nach und erholt sich das Tier allmählich. Es frisst im Laufe des Tages und scheint am nächsten Morgen ganz gesund zu sein.

17. XI. 11 h. 32' vorm. Injektion von 5 c.c. derselben Lösung in 75 Secunden in die V. Jugularis dextra. Nach 3 Minuten (11 h. 35') erfolgt der Tod unter Krämpfen.

Sektion: Die inneren Organe normal. Das Herz steht in Diastole still. Der in der prall gefüllten Blase vorgefundene Harn reduziert nicht. Härtung der Niere und Leber in Formalin und Alkohol. Die Untersuchung derselben ergiebt nichts Abnormes.

Versuch 5.

Kaninchen.

20. XI. 10 h. 46' morg. wurden 3 c.c. einer 10 % neutralen weinsauren Natr. Lösung einem Kaninchen von 1750 gr. Gewicht im Laufe von 1 1/2 Minuten in die V. Jugularis sin. injiziert, ohne dass irgend welche Vergiftungssymptome während der nächsten 10 Minuten auftraten.

10 h. 57' Injektion von 5 c.c. derselben Lösung in die Vene in 1 1/2 Minuten. Das Kaninchen etwas unruhig, zittert am Körper und besonders an den Extremitäten, was jedoch bald vorübergeht.

21. XI. morgens das Tier ganz gesund.

21. XI. 11 h. 21' vorm. Injekt. von 5 c.c. 10 % neutr. Natr. Tartar. Lösung in die V. Jugularis dextr. in 2 Min. Keine Wirkung.

21. XI. 11 h. 29' Injekt. von 4 c.c. 10 % freier Weinsäure in 2 Min. Alsbald etwas Atemnot und vorübergehende Herzschwäche. Nach ca. 10 Minuten haben diese Erscheinungen wieder aufgehört. Das Kaninchen ist noch etwas schwach und unlustig, kann sich jedoch ganz frei bewegen. Nach 2 Stunden wieder vollständig mobil.

12. XI. 5 h. 44' nachm. Injekt. von 5 c.c. 20 % freier Weinsäure in die V. femoralis. Während der Einspritzung zerriss die sehr dünne Vene, so dass nur etwa die Hälfte in den Blutkreislauf gelangen konnte. Es erfolgten auch keine toxischen Erscheinungen, nur Schmerzäusserung, so lange eingespritzt wurde.

21. XI. 5 h. 58' Injektion von 5 c.c. 20 % freier Weinsäurelösung in die V. Jugularis sin. centralwärts von der gestrigen Injektionsstelle. Dauer der Injektion 1 1/4 Min. Die tötliche Wirkung bleibt aus und erfolgt erst nachdem die Einspritzung

21. XI. 6 h. 4' in derselben Menge und Konzentration der Säure wiederholt wird. Es stocken die Herzschläge, Kotentleerung und Harnabgang spontan. Gleich nach beendigter Injektion Atemlähmung und definitiver Herzstillstand.

Sektion : Das Herz in Diastole stehen geblieben. Die Harnblase gefüllt. Der Harn reduziert nicht die FEHLING'sche Lösung. Leber und Nieren, in gehärtetem Zustande mikroskopisch untersucht, ergeben keinerlei Veränderungen und namentlich keine Kristalle.

III. — Die Widerstandsfähigkeit einzelner Infusorienarten gegen saure und neutrale Lösungen der Citronensäure und Weinsäure.

Angeregt durch eine Arbeit von TH. BOKORNY (1), der die Giftwirkung der Citronensäure und Weinsäure auf niedere Pflanzen studiert hat, unternahm ich es zu prüfen, wie sich niedere mikroskopisch kleine Tierchen zu den beiden Säuren verhalten und wie weit ihre Widerstandsfähigkeit gegen dieselben reicht — Versuche, die, soviel ich weiss, noch nicht gemacht worden sind. Zwei Arten solcher Mikroorganismen habe ich auf ihre Lebensfähigkeit in sauren und neutralen Lösungen untersucht; es waren dies eine in den Heuinfusen häufig vorkommende Spezies *Colpidium Colpoda*, welche ich nach BLOCHMANN (2) bestimmte und die in der Kloake des Frosches parasitisch lebende *Opalina ranarum*. Die Versuche wurden in der Weise ausgeführt, dass ich eine bestimmte Menge Nährflüssigkeit in Uhrschälchen that und nun entweder freie oder neutralisierte Citronensäure resp. Weinsäure verschiedener Konzentration zusetzte. Zur Kontrolle erhielt ein Uhrschälchen jedesmal die entsprechende Menge Brunnenwasser als Zusatz. Neutrales citronensaures und weinsaures Natr. wurde 1, 2, 5, 7 und 10 procentig verwendet, die freie Säure 0,05-2 procentig. Die Lösungen verhielten sich zur Nährsubstanz wie 1 : 2. Konzentrierte Säurelösungen wurden tropfenweise zugesetzt. Bei dem Versuch mit Opalina ranarum nahm ich 1 Tropfen ihrer Nährflüssigkeit (0,7 % physiol. Kochsalzlösung) und ebensoviel saure oder neutr. Lösung direkt auf den Objektträger und beobachtete unausgesetzt die Bewegungen des Parasiten unter dem Mikroskop.

Es stellte sich heraus, dass *1 % neutrale Lösungen für beide Infusorienarten indifferent* sind; in 2 % bleiben die Tierchen etwa 10—14 Stunden am Leben, in 5 % etwa 6—8 Stunden, in 10 % nur etwa 1 Stunde. *In 1—2 % saurer Lösung starben die Infusorien fast momentan ab,* in 0,5 % nach etwa 10—15 Minuten. *0,05 % Säurelösungen scheinen indifferent zu sein.*

Anzahl von Versuchen angeführt. Die Zahlen verstehen sich für beide Säuren, da ein Unterschied in der Wirkung von Citronensäure und Weinsäure sich nicht konstatieren liess. Opalina ranarum, obwohl bei weitem grösser, zeigte sich etwas weniger widerstandsfähig als Colpidium Colpoda.

Bokorny giebt für die beiden von ihm untersuchten Algenarten (Spirogyra und Sphäroplea) folgende Zahlen an : 0,1 % Citronensäure tötet die Pflanzen in 30 Minuten, 0,05 % Weinsäure in 34 Stunden, 0,01 % Lösung dieser Säure nach einigen Tagen. In neutralisierten Lösungen gedeihen die betr. Algen nach Bokorny vorzüglich, so ist z. B. 0,1 % neutrale Citronensäurelösung für sie ein Nährstoff, in welchem sie durch Tage hindurch erhebliche Stärkemengen bilden können. Mit konzentrierteren neutralen Lösungen scheint der genannte Autor keine Versuche gemacht zu haben.

IV. — Ueber den Einfluss des neutralen citronensauren und weinsauren Natriums auf die Blutgerinnung und die Kaseingerinnung mit Lab.

Als ich diese Versuchsreihe begann, waren mir meine Gerinnungsversuche mit neutralem oxalsaurem Natron und die Resultate, die ich bei denselben erhalten noch frisch im Gedächtniss. Es lag daher nahe diese Versuche mit dem neutr. Natr. citr. und tartar. zu wiederholen und zu prüfen, ob diese Salze nicht eine ähnliche, die Blutgerinnung hindernde Eigenschaft besitzen. Neben dem rein theoretischen Interesse, das diese Frage für mich hatte, schwebte mir, für den Fall, dass es gelingen würde, dieselbe in bejahendem Sinne zu beantworten, ein praktischer Zweck vor. Für Durchströmungsversuche des Säugetierherzens nach der Langendorff'schen Methode braucht man eine Substanz, welche das Blut für Stunden ungerinnbar macht, dabei aber seine physiologischen Eigenschaften gar nicht oder nur wenig alteriert. Einige Oxalate und das Fluornatrium z. B. verhindern wohl die Gerinnung, sind aber zugleich recht giftig, so dass ein weniger giftiges Mittel für die Durchströmungen mit ungerinnbarem Blute gewiss ganz erwünscht wäre. Wie meine diesbezüglichen Versuche(1) ergeben haben, besitzen wir in dem neutralen citronensauren Natron in der That ein Mittel, welches die für die

hohem Maasse haben dürfte(1). Schon *ein relativ geringer Gehalt des Blutes an Natr. citr. lässt die Gerinnung desselben nicht zu.* Die Ausscheidung des Faserstoffs vollzieht sich nicht und das Blut bleibt flüssig viele Stunden, ja Tage lang, wenn man man zu einer 5 % neutr. Natr. citr. Lösung die 10-fache Menge Blut zuzetzt. Vielleicht ist diese Beobachtung schon früher in Frankreich gemacht worden ist; in der Litteratur konnte ich jedoch nur Angaben über das Verhalten des Ammoniumcitrats zum Blut finden. Nach GRIESBACH(2) verhindert nämlich dieses Salz die Gerinnung des Blutes ohne die Kalksalze desselben auszufällen. GRIESBACH vermutet, dass der die Faserstoffgerinnung hindernde Einfluss des citronensauren Ammoniums auf einer Konservierung der Blutkörperchen beruht. Nach dieser Richtung habe ich mit meinem Natriumcitrat keine Versuche gemacht, wie denn überhaupt die vorhin konstatierte Eigenschaft des neutr. citronens Natr. noch eingehender zu prüfen wäre, vor allem auch seine Brauchbarkeit für physiologische Durchströmungsversuche des Herzens. Ich selbst beabsichtigte solche Versuche zu machen, musste sie aber bis auf weiteres aus von mir unäbhängigen Gründen aufgeben, so dass ich vorläufig mich damit begnügen muss auf die Thatsache, dass das neutr. Natr. citr. den Blutgerinnungsvorgang in hohem Grade beeinträchtigt, aufmerksam gemacht zu haben.

Die Erwähnung der noch nicht besprochenen 3 Gerinnungsversuche (Vers. 3—5) braucht hier nur ganz kurz zu geschehen, da das wichtigste bereits aus den Protokollen zu ersehen ist. Im übrigen verweise ich auf das betr. Kapitel meiner Oxalsäure-Arbeit(3) in welchem sich auch eine Besprechung der ganzen Gerinnungsfrage findet. Die dort mitgeteilten Versuche mit Milch und Plasmon sind mit den nachstehenden in der Ausführung analog.

Wir sehen in Versuch 3 und 4, dass die *fermentative Gerinnung der Milch durch neutr. citronens. Natr. verlangsamt, bei grösserem Zusatz ganz verhindert wird, sofern die Beimengung von Kalk den Einfluss des Natr. citr. nicht wieder aufhebt.* Bei der Kaseingerinnung mit Lab besitzt auch das neutr. weinsaure Natr. die Eigenschaft des citronensauren, jedoch in geringerem Grade.

In Versuch 5 fungierte an Stelle von Milch eine Plasmonlösung. Ihre

---

(1) Das neutrale Weinsaure Natr. verhält sich durchaus anders zur Blutgerinnung, es verzögert dieselbe nur um ein Geringes und kann daher für Durchströmungsversuche nicht in Betracht kommen.

(2) *Beiträge zur Kenntnis des Blutes.* PFLÜG. Arch., Bd. 50, p. 537, 1891.

(3) Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. 8, p. 255, 1901.

Gerinnung mit Chymosin wurde in ganz ähnlicher Weise wie die der Milch von dem citronensauren resp. weinsauren Natr. beeinflusst, wie aus dem Gerinnungsergebnis in den Protokollen, die ich nun folgen lasse, ersichtlich ist.

Versuch 1.

Hühnerblut.

Ein mittelgrosser normaler Hahn wurde nach Durchschneidung der Halsgefässe entblutet und das Blut in Reagensgläser zu gleichen Teilen aufgefangen. Es enthielt

Reagensglas	1. 1	c.c.	5 %	neutr.	citronens.	Natr.	Lösung	+	Zusatz v.	etwa	10	c.c.	Blut.
»	2. 2	»	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»
»	3. 3	»	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»
»	4. 4	»	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»
»	5. 5	»	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»
»	6. 7	»	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»

In allen 6 Reagensgläsern blieb das Blut viele Stunden lang ungeronnen, während die in ein leeres Gläschen zur Kontrolle aufgefangene Blutmenge sofort gerann.

Versuch 2.

Kaninchenblut.

Aus der freigelegten Carotis eines 1550 gr. schweren Kaninchens wurde das Blut, wie in Versuch 1, direkt in Reagensgläser aufgefangen. Es enthielt

Reagensglas	1. 1	c.c.	5 %	neutr.	citronens.	Natr.	Lösung	+	Zusatz v.	etwa	10	c.c.	Blut.
»	2. 2	»	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»
»	3. 3	»	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»
»	4. 4	»	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»
»	5. 1	»	»	»	weinsaures	»	»	+	»	»	»	»	»
»	6. 2	»	»	»	»	»	»	+	»	»	»	»	»

Nach 3 1/2 Stunden war das Blut in Reagensglas 1—4 nicht geronnen, während in Reagensglas 5 und 6 die Gerinnung, welche anfangs durch das neutr. weins. Natr. etwas aufgehalten wurde, sich prompt vollzogen hatte. Das mit neutr. citronens. Natr. gemischte Blut war noch nach 24 Stunden flüssig. Im Kontrollgläschen kam es binnen weniger Minuten zu einer festen Gerinnung.

Versuch 3.

Kuhmilch (roh).

10 Reagensgläser zu 10 c.c. Milch werden aufgestellt.

Gerinnungsferment : Chymosin oder Lab. Nun wird zugesetzt zu

Reagensglas:			Gerinnungsergebnis:
5.	1 c.c. Lab + 1 c.c. 5 % neutr. Natr. tartar. Lösung		geronnen.
6.	» » + 1 » » » » » »	+ 1 c.c. 2 % $CaCl_2$	
7.	» » + 2 » » » » » »	+ 3 » » »	
8.	» » + 3 » » » » » »	+ 2 » » »	
9.	» »		nicht geronnen. sauer geworden
10.	ohne Zusätze		

Versuch 4.

Kuhmilch (gekocht).

13 Reagensgläser zu 10 c.c. Milch werden aufgestellt.

Reagensglas:			Nach 1 Stunde Gerinnungsergebnis:
1.	1 c.c. Lab + 1 c.c. 5 % neutr. Natr. citr. Lösung		nicht geronnen
2.	2 » » + 2 » » » » » »		» »
3.	1 » » + 3 » » » » » »	+ 1 c.c. $CaCl_2$	» »
4.	1 » » + 1 » » » » » »	+ 1 » »	schwach »
5.	1 » » + 2 » » » » » »	+ 1 » »	
6.	1 » » + 2 » » » » » »	+ 3 » »	stark »
7.	1 » »	+ 1 » »	» »
8.	1 » » + 1 c.c. 5 % neutr. Natr. tartar. Lösung		nicht »
9.	1 » » + 2 » » » » » »	+ 1 » »	» »
10.	1 » » + 2 » » » » » »	+ 2 » »	zl. stark »
11.	1 » » + 3 » » » » » »	+ 2 » »	nicht »
12.	1 » »		zl. stark »
13.	ohne Zusätze.		nicht »

Versuch 5.

Plasmon.

14 Reagensgläser enthalten je 10 c.c. durch Kochen hergestellte 5 % Plasmonlösung.
Gerinnungsferment : Chymosin oder Lab.

Reagensglas:			Nach 1 Stunde Gerinnungsergebnis:
1.	1 c.c. Lab + 1 c.c. 5 % neutr. Natr. citr. Lösung		nicht geronnen.
2.	1 » » + 2 » » » » » »		» »
3.	1 » » + 1 » » » » » »	+ 1 c.c. $CaCl_2$	schwach »
4.	1 » » + 2 » » » » » »	+ 1 » »	nicht »
5.	1 » » + 1 » » » » » »	+ 2 » »	fest »
6.	1 » »	+ 1 » »	» »

Am Ende dieser Mitteilungen angelangt, bin ich mir wohl bewusst, dass ich nichts Abgeschlossenes mit denselben biete, dazu ist die Zahl der Versuche eine viel zu geringe und mancher interessante Gesichtspunkt ist nicht einmal gestreift worden. Durch andere Pflichten daran gehindert, habe ich diese Arbeit nicht in dem Maasse fördern können, als es wünschenswert gewesen wäre. Es würde mich aber freuen, wenn diese Zeilen zu einer eingehenderen Prüfung der Wirkung der beiden in der Toxikologie bisher stiefmütterlich behandelten Säuren anregen würde. Ich gebe gern zu, dass die toxikologische Wissenschaft unvergleichlich wichtigere Probleme noch zu lösen hat, deshalb sollte aber den weniger wichtigen Fragen ein wenn auch bescheidener Platz nicht verweigert werden.

Als **Ergebnis** der vorliegenden Arbeit lässt sich Folgendes kurz anführen :

1) Für den Frosch, die Maus und das Kaninchen ist das neutrale citronensaure Natrium bei subkutaner und intravenöser Applikation ein stärker wirkendes Gift als das neutrale weinsaure Natrium. Dasselbe gilt von den beiden Säuren in freier Form dargereicht.

2) Als Folge der chronischen Citronensäurevergiftung treten bei einigen warmblütigen Tieren wohl reduzierende Substanzen, aber kein Zucker im Harn auf.

3) Als primäre Giftwirkung der Citronensäure gehen beim Frosch neben einander einher : eine erregende aufs Centralnervensystem und eine lähmende aufs Herz. Das Herz kann nicht als ultimum moriens bezeichnet werden.

4) Beide Säuren als solche sind für die Infusorien auch in stärkerer Verdünnung ein tötliches Gift; in neutralisierter Form dagegen sind sie 1-procentig und schwächer als indifferente Stoffe für diese Mikroorganismen zu betrachten.

5) Das neutrale citronensaure Natrium verhindert die Blutgerinnung und kann bei physiologischen Durchströmungsversuchen des Herzens vermutlich mit Vorteil verwendet werden. Das neutrale weinsaure Natrium besitzt nicht die genannte Wirkung und ist für die Blutgerinnung nahezu indifferent.

6) Die fermentative Kaseingerinnung wird in stärkerem Grade vom neutralen citronensauren Natrium, in geringerem vom neutralen weinsauren aufgehalten, bei reichlicherem Zusatz unmöglich gemacht, wofern der Kalkgehalt nicht genügend gross ist, um die hemmende Wirkung zu beseitigen bezw. sie gar nicht zustande kommen zu lassen.

7) Vergleichen wir jetzt unsere beiden Säuren mit der Oxalsäure, so ergiebt sich Folgendes:

Oxalsäure und Citronensäure bezw. deren neutrale Natriumsalze zeigen unter einander in pharmakologischer Hinsicht unzweifelhaft eine gewisse Aehnlichkeit. Diese Aehnlichkeit spricht sich aus

A) in der Wirkung auf das Centralnervensystem (erst Krämpfe, dann Lähmung);

B) in der Wirkung auf das Herz (Lähmung ohne vorhergehende Reizung);

c) in der Wirkung auf das Blut (Aufhebung der Gerinnbarkeit; Wiedereintritt derselben nach Kalkzusatz);

D) in der Wirkung auf die Kasein- und Plasmongerinnung (analog der beim Blut);

E) in Bezug auf die Entstehung einer reduzierenden Substanz im Stoffwechsel, die im Harn ausgeschieden wird.

Oxalsäure und Citronensäure unterscheiden sich hingegen

A) dadurch, dass erstere viel giftiger ist als letztere;

B) dadurch, dass bei letzterer in Blut, Niere, etc., fast niemals Krystalle auftreten, bei ersterer aber immer.

Die Weinsäure hat mit der Oxalsäure kaum irgend welche Aehnlichkeit und ist noch ungiftiger als die Citronensäure. Beide Säuren werden im Organismus leicht verbrannt, die Oxalsäure aber schwer.

Das Thema zu dieser Arbeit verdanke ich Herrn Prof. D[r] R. KOBERT, unter dessen Leitung ich im Institute für Pharmakologie und Physiologische Chemie zu Rostock die Mehrzahl der Versuche ausführte.

Ergänzt und beendigt wurden die vorstehenden Versuche im Pharmakologischen Institute des Herrn Prof. TSCHIRWINSKY, dem ich für die Ueberlassung eines Arbeitsplatzes verbindlichst danke. Auch Herrn Privatdozenten D[r] med. G. v. SWIRSKI, mit dessen Hilfe die Blutdruckversuche gemacht wurden, sage ich für seine Unterstützung meiner Arbeit meinen besten Dank.

Aus dem k.k. experimental pathologischen Institute in Prag des Hofrath Professor Dr A. Spina.

Ueber die Einwirkung des Cholinchlorids auf den Blutkreislauf[1].

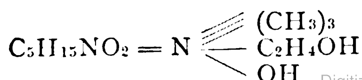
von

M. Dr Emanuel FORMÁNEK,

Docent für medicinische Chemie und Oberinspektor der k.k. Lebensmitteluntersuchungsanstalt der böhmischen Universität in Prag.

Im Anschlusse auf die früheren Abhandlungen « Ueber die Einwirkung von Ammoniumsalzen auf den Blutkreislauf und das muskulomotorische System », « Experimenteile Untersuchungen über die Einwirkung des Mono-, Di- und Trimethylaminchlorhydrates auf den Blutkreislauf mit Bezug auf die chemische Constitution dieser Verbindungen » und « Ueber die Einwirkung des Tetramethylammoniumchlorides auf den Blutkreislauf » soll in der vorliegenden Arbeit der Einfluss auf den Blutkreislauf einer mit den oben erwähnten Verbindungen nahe verwandten Verbindung nähmlich des Cholins geschildert werden.

Das Cholin ist seiner chemischen Zusammensetzung nach ein Trimethyloxaethylammoniumhydroxyd,



$$C_5H_{15}NO_2 = N \begin{cases} (CH_3)_3 \\ C_2H_4OH \\ OH \end{cases}$$

welches auch unter den Synonymen Sinkalin oder Bilineurin bezeichnet

Fliegenschwamme (Agaricus muscarius L.), im Boletus en ridus und soll das Cholin mit dem Amanitin LETELLIER's identisch sein. Ferner wurde das Cholin in kleiner Menge in Lupinen- und Kürbiskeimlingen, im Baumwollensamen, im Samen von Trigonella foenumgraecum, im Hopfen, im indischen Hanf, nachgewiesen. Das Rhodansinapin (des weissen Senfes) zerfällt beim Kochen mit Barytwasser in Sinapinsäure Rhodanbaryum und Cholin (Sinkalin Babo's).

Im Thierreiche kommt das Cholin in der Galle, Hirn und Eidotter und Heringslake wo dasselbe als Abspaltungsproduct von Lecithin auftrit.

Das Cholin ist besonders dadurch interessant geworden, dass es von BRIEGER unter die sogenannten Ptomaine eingereiht wurde, und zwar wurde dasselbe im ersten Stadium der Fäulniss nachgewiesen (in Leichen 24—48 Stunden nach dem Tode), im späteren Stadium (7 Tage nach dem Tode) fand sich dasselbe nicht mehr vor. Auch hier muss man das Cholin als Zersetzungsproduct des Lecithins ansehen.

Synthetisch wurde das Cholin von WURTZ aus Aethylenoxyd und einer concentrierten wässerigen Lösung von Trimethylamin dargestellt. Das Cholin ist eine stark alkalisch reagirende, syrupöse Flüssigkeit, welche beim Erwärmen in Glykol und Trimethylamin zerfällt. Mit Säuren bildet es krystallisierende zerfliessende Salze.

Die Wirkung des Cholins wurde im Jahre 1870 von GAEHTGENS(1) untersucht, wobei eine Analogie mit Muscarinwirkung konstatiert worden ist, hauptsächlich im Bezug auf die Salivation, Pupillenverängerung und den diastolischen Herzstillstand bei Fröschen.

Im Jahre 1885, wurde die Wirkung des Cholins von BÖHM(2) einer weiteren Untersuchung unterzogen.

In seine Wirkung auf den Blutdruck gleicht nach BÖHM das Cholin den Ammoniaksalzen.

Bei Fröschen bewirkt dasselbe in Gaben von 0,025, 0,05 und 0,1 gr. in ziemlich kurzer zeit (10 Min. — 1 Stunde) eine allgemeine Paralyse.

Eigenthümlich ist seine Wirkung auf die Respirationsthätigkeit. Die Athmung sistirt vorübergehend nämlich nach einer subcutanen Cholin-injection, lange bevor die allgemeine Paralyse aufgetreten ist, sodann

hat. Auf der Höhe der Wirkung hört auch dieses reflektorische krampfhafte Athmen auf.

Die Reaktion des N. ischiadicus auf den elektrischen Strom ist herabgesetzt, in vielen Fällen vollständig aufgehoben, was nach Böhm durch eine Alteration des peripherischen Nervmuskelapparates ihren Grund hat (Analogie der Curarewirkung).

Als charakteristisch wird von Böhm auch eine sehr starke Pupillenverengerung angeführt.

Einen diastolischen Herzstillstand konnte Böhm nicht beobachten und es besteht in dieser Hinsicht demnach keine Analogie in den Wirkungen des Cholins und Muscarins. Durch weitere Versuche wurde festgestellt, dass Kaninchen weit weniger gegen Cholin empfindlich sind als Katzen (0,5 gr. tödtete eine Katze in 5 min.).

Die Cholinvergiftung führt entweder rasch zum Tode oder zur völligen Erholung der Thiere, woraus man schliessen kann, dass das Cholin entweder rasch ausgeschieden oder rasch im Organismus zerlegt wird.

Was die motorische Paralyse anbelangt, so ist dieselbe nach Böhm peripheren Ursprunges und auch der Respirationsstillstand beruht nicht, wie Gaehtgens annimmt, auf einer Lähmung des Respirationscentrums sondern auf einer Lähmung der peripheren Innervation des Zwerchfells, da sich die Lähmung ähnlich, wie bei der Curarewirkung, auch bei Cholin von den hinteren Extremitäten hinauf bis auf das Zwerchfell ausdehnt, wobei keine Dyspnœ wahrzunehmen ist.

In meinen Versuchen wurde das Cholin in der Form eines Chlorides benützt, und um mich von der Reinheit desselben zu überzeugen, habe ich die Gold- und Platinverbindungen dargestellt und analysirt u. z.

0,2072 des Golddoppelsalzes gaben 0,0918 Gold = 44,31 %.

Berechnet nach der Formel $C_5H_{14}NOCl + AuCl_3$: Gold 44,43 %.

Gefunden : 44,31 %.

0,3195 des Platindoppelsalzes gaben 0,1022 Platin = 31,99 %.

Berechnet nach der Formel $(C_5H_{14}NOCl)_2 + PtCl_4$: Platin 31,98 %.

Gefunden : Platin 31,99 %.

Das Cholinchlorid wurde in diesen Versuch in einer 4 % Lösung curarisirten Hunden intravenös applicirt.

Versuch I.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	21		176		
Injection von 1 c.c. .	23 dann 11 hohe Wellen	Beschleunigung um 9 % Verlangsamung um 48 %	162 dann 252	Abfall um 8 % Anstieg um 43 %	der Abfall dauerte etwa 5 Sekunden. der Anstieg dauerte länger.
Vor der Injection . .	18		180		
Injection von 1 c.c. .	19 dann 16 hohe Wellen	Beschleunigung um 5 % Verlangsamung um 11 %	154 dann 232	Abfall um 15 % Anstieg um 28 %	der Abfall dauerte etwa 5 Secunden. der Anstieg war von längerer Dauer.
Duchtrennung der Vagi					
Vor der Injection . .	21		164		
Injection von 1 c.c. .	22 dann 22 höhere Wellen	Beschleunigung um 5 %	144 dann 210	Abfall um 12 % Anstieg um 28 %	der Abfall dauerte 5 Secunden.
Atropininjection . .					
Vor der Injection . .	24		150		
Injection von 1 c.c. .	32	Beschleunigung um 33 %	190	Anstieg um 26 %	der Anstieg war von langer Dauer.
Vor der Injection . .	26		184		
Injection von 2 c.c. .	35	Beschleunigung um 35 %	204	Anstieg um 12 %	

Die intravenöse Injection der Lösung des Cholinchlorids bewirkt demgemäss einen Abfall des Blutdruckes unter gleichzeitiger Pulsbeschleunigung, hierauf einen Anstieg des Blutdruckes über die anfängliche Höhe hinaus mit Verlangsamung der Herzarbeit, wobei die Pulswellen an Höhe beträchtlich zunehmen. Schon die zweite Injection wirkt schwächer als die erste. Nach der Vagotomie bleibt die Retardation des Pulses aus, so auch nach der hierauf folgenden Atropinisirung des Thieres.

Im Gefolge wiederholter Injectionen wird die Depression des Blutdruckes immer geringer, der Anstieg nach derselben ist aber noch nach der 5. Injection zu constatiren, aber auch er wird mit der Wiederholung der Injectionen geringer.

Da die Wirkung der späteren Injectionen schwächer ausfällt, ist bei der Beurtheilung von negativen Befunden nach wiederholten Injectionen Vorsicht geboten.

Ich habe darum auch Versuche ausgeführt, bei welchen die Vagi gleich zu Beginn des Versuches durchtrennt worden sind. Es zeigte sich nun, wie aus dem folgenden Versuche zu ersehen ist, dass die Pulsretar-

dation zur Zeit des angestiegenen Blutdruckes nicht eintritt. Eine Senkung des Blutdruckes trat auch nicht ein. Ich will schon jetzt bemerken, dass diese Erscheinung mit dem Ausbleiben der Pulsretardation in keinem Zusammenhange steht.

Versuch II.

Hund. Injection von je 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Durchtrennung der Vagi.* Injection von 4 %-iger Cholinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der injection . .	20		46		
Injection von 4 c.c. .	21	Beschleunigung um 5 %	152	Anstieg um 230 %	
Vor der injection . .	16		46		
Injection von 5 c.c. .	18	Beschleunigung um 12 %	70	Anstieg um 52 %	

Um über die Ursache der Aenderungen des Blutdruckes Auskunft zu erhalten, wurden die Injectionen an Thieren, denen die Medulla oblongata zuvor vom Halsmarke abgetrennt worden war, wiederholt.

Wie das Protocoll Nr III lehrt, trat nach der ersten Injection eine Depression des Blutdruckes mit dem ihr folgenden Anstieg über die Ausgangshöhe bei gleichzeitiger Pulsretardation ein. Nach der zweiten Injection kam die Depression nicht mehr zur Beobachtung. Der Blutdruck stieg an, die Herzarbeit wurde aber bei gleichzeitigem Auftreten hoher Wellen retardirt.

Versuch III.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Abtrennung des verlängerten Markes.* Injection von 4 %-iger Cholinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	25		68		
Injection von 2 c.c. .	9 sehr hohe Wellen	Verlangsamung um 64 %	170	Anstieg um 150 %	
Vor der Injection . .	18		42		
Injection von 2 c.c. .	15	Verlangsamung um 16 %	66	Anstieg um 57 %	

Es führen aber die an Thieren mit abgetrennter Oblongata ausgeführten Versuche nicht immer zu demselben Resultate. Der nächste Versuch (IV) lehrt, dass die Depression des Blutdruckes sich nicht immer einzustellen braucht sondern der Blutdruck erhebt sich. Desgleichen tritt die im Versuche III beobachtete Pulsretardation nicht immer ein, es kann sich auch eine Pulsacceleration an Stelle der Retardation geltend machen. Es würde nahe liegen, die Retardation im Versuche III durch das Intactbleiben der Vaguscentra zu erklären, da die Pulsretardation durch die früher mitgetheilten und die noch mitzutheilenden Versuche als das Ergebniss einer centralen Vagusreizung erwiesen ist.

Man könnte ferner sich der Vermuthung hingeben, dass die Retardation in dem mitzutheilenden Versuche IV darum nicht eingetreten ist, weil die injicirte Dosis zu gering war, um auf den peripheren Vagusapparat einzuwirken. Ich habe darum einem vagotomirten Thiere eine viel grössere Menge von Cholin injicirt und trotzdem stellten sich die Vaguscurven nicht ein. Es ist dem gemäss zu folgern, dass die Pulsretardation im Versuche III einer centralen Vagusreizung ihren Ursprung verdankt, und dass dieselbe im Versuche IV darum nicht in Erscheinung getreten ist, weil das Vaguscentrum bei der Abtrennung der Oblongata ausser Function gesetzt worden ist.

Versuch IV.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Abtrennung des verlängerten Markes.* Injection von 4 %-iger

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Atropininjection					
Vor der Injection . .	19		68		
Injection von 2 c.c. .	27	Beschleunigung um 42 %	146	Anstieg um 115 %	

Der Versuch III lehrte, dass die Depression des Blutdruckes und der ihr folgende Anstieg desselben über die Norm trotz der Durchtrennung des verlängerten Markes durch die Cholininjection hervorgerufen werden kann. In dem nun folgenden Experimente (V) wurde dem Thiere nach der Methode SPINA's das verlängerte Mark und das ganze übrige Rückenmark ausgebohrt.

Es zeigte sich nun, wie das Versuchsprotocoll lehrt, dass dessen ungeachtet die Depression und der Anstieg des Blutdruckes sich eingestellt hat.

Damit erscheint es dargethan, dass beide Erscheinungen nicht centralen Ursprungs sein können. Auch in diesem Versuche bleibt die Depression nach den späteren Injectionen aus.

Eine Retardation des Pulses trat nicht ein, denn die Vaguscentra waren eliminirt und, wie schon oben angedeutet wurde, vermag das Cholin die Vagusenden im Herzen nicht zu erregen.

Versuch V.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Ausbohrung des ganzen Rückenmarkes.* Injection von 4 %-iger Cholinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	18		128		
Injection von 1 c.c. .	18	keine	92	Abfall um 28 %	der Abfall dauerte etwa 10 Secunden.
	dann 18	keine	dann 174	Anstieg um 35 %	
Vor der Injection . .	17		136		
Injection von 1 c.c. .	17	keine	106	Abfall um 22 %	der Abfall dauerte etwa 10 Secunden.
	dann 17	keine	dann 170	Anstieg um 25 %	
Atropininjection.					
Vor der Injection . .	14 niedrigere Well.		84		
Injection von 2 c.c. .	16	Beschleunigung um 14 %	96	Anstieg um 14 %	

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Infusion von 225 c.c. physiologischer Kochsalzlösung.					
Vor der Injection . .	16		130		
Injection von 2 c.c. .	19	Beschleunigung um 18 %	160	Anstieg um 23 %	

Der Versuche V lehrt somit, dass *die Erhebung des Blutdruckes über die Ausgangshöhe durch Einwirkung auf die peripheren vasoconstrictorischen Verrichtungen bedingt ist* und aus dem Umstande, dass dieselbe jener beim intacten Rückenmarke nicht um Vieles zurücksteht, folgt des Weiteren, dass das Cholin vorzugsweise die peripheren Apparate erregt.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die Gefässcontraction, welche den Anlass zu jener Druckerhebung abgibt, im Splanchnicusgebiete oder auch ausserhalb desselben ablauft.

Zur Entscheidung dessen habe ich das Splanchnicusgebiet nach der Methode SPINA's eliminirt. Wie der Versuch VI zeigt, wurde der Anstieg des Blutdruckes dadurch nicht verhindert. Es ist somit nicht das Splanchnicusgebiet allein, dessen Gefässe durch das Cholin zur Contraction gebracht werden.

Versuch VI.

Hund. Injection von je 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation. Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Eventration.* Injection von 4 % Cholinchloridlösung in die Jugularvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	11 arythmie		68		
Injection von 1 c.c. .	25	Beschleunigung um 13 %	86	Anstieg um 27 %	
Vor der Injection . .	20		68		
Injection von 1 c.c. .	26	Beschleunigung um 4 %	87	Anstieg um 27 %	

Im nächstfolgenden Versuche VII wurde die Wirkung von Cholininjectionen nach Entfernung der Ganglia stellata näher untersucht.

Aus den bis jetzt mitgetheilten Versuchen folgt, dass die Acceleration des Pulses zumeist an die Depression des Blutdruckes geknüpft ist. Wenn aber der Abfall des Blutdruckes ausbleibt, ein Erreigniss, das dem früher

Mitgetheilten zu folge nicht selten ist, dann kann die Beschleunigung der Herzthätigkeit während des Ansteigens der Blutdruckscurve sich geltend machen.

Aus den mitgetheilten Protocollen folgt des Weiteren, dass die Pulsbeschleunigung nach Durchtrennung der Medulla oblongata oder Zerstörung des ganzen Rückenmarkes zu beobachten ist. Schon diese Erfahrungen rücken die Schlussfolgerung nahe, dass die Acceleration nicht centralen Ursprungs ist. Im Einklange hiermit steht auch das Ergebniss der Cholininjection nach Entfermung der Ganglia stellata (VII). Es rief die erste Cholininjection, trotzdem die Nervi accelerantes cordis durchschnitten waren, eine auffallende Beschleunigung der Herzthätigkeit hervor (54 %). Die Nervi accelerantes können es somit nicht sein, welche die durch Cholininjection bewirkte Pulsacceleration hervorrufen. Die Acceleration muss demnach ihren Grund im Herzen selbst haben.

Dass der Puls — zur Zeit des Anstieges des Blutdruckes — im Versuche VII retardirt war, ist leicht begreiflich, denn die Vaguscentra waren ja bei der ersten Injection intact. Nach der Atropinisirung rief hingegen die Cholininjection nur eine Pulsbeschleunigung hervor.

Der Blutdruck zeigte in diesem Versuche das schon beschriebene Verhalten : unmittelbar nach der Injektion sank derselbe und erhob sich dann über die Ausgangshöhe. Die letzte Injection bewirkte nur den Anstieg desselben.

Versuch VII.

Hund. Injection von 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Beiderseitige Exstirpation des Ganglium stellatum.* Injection von 4 %-iger Cholinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	11		160		
Injection von 1 c.c. .	17	Beschleunigung um 54 %	136	Anfall um 15 %	Dauer des Abfalles etwa 3 Secunden.
	dann 7 enorm hohe Wellen	Verlangsamung um 30 %	252	Anstieg um 57 %	
Atropininjection . .					
Vor der Injection . .	19		166		
Injection von 2 c.c. .	26	Beschleunigung um 37 %	206	Anstieg um 24 %	

Ueber die nähere Ursache der Depression des Blutdruckes nach den Cholininjectionen vermag ich keine bestimmten Angaben zu machen.

Durch die mitgetheilten Versuche wurde klar gelegt, dass dieselbe nach Durchtrennung der Medulla oblongata (III) und nach Zerstörung dieser sowie des ganzen Rückenmarkes (V) noch immer durch das Cholin hervorgerufen wird. Es kann demnach für erwiesen angesehen werden, dass die in der Oblongata und im übrigen Rückenmarke gelegenen Nervencentra dieselbe nicht bedingen, dass sie vielmehr peripheren Ursprunges ist. Ob aber die Cholininjectionen durch Einwirkung auf periphere vasomotorische Vorrichtungen oder auf das Herz selbst jenen Abfall des Blutdruckes bewerkstelligen, muss ich unentschieden lassen. Es hat sich ja gezeigt, dass die Depression zu den schwankenden, nicht immer eintretenden Erscheinungen gehört, und angesichts dieses Umstandes wird das Studium derselben bedeutend erschwert. Nur in hypothetischer Weise möchte ich annehmen, dass das Cholin durch directe schädigende Einwirkung auf den Herzmuskel oder die intracardialen Centren die Herzthätigkeit schwächt und dadurch den Blutdruck erniedrigt, und zwar einerseits aus dem Grunde, weil die nach der Cholininjection eintretende Acceleration des Pulses darthut, dass das Herz von dem Cholin direct beeinflusst wird, und andererseits aus dem Grunde, weil das Cholin in chemischer Beziehung den Ammoniumsalzen nahe steht, von denen ich dargethan habe, dass die von ihnen bewirkte Depression des Blutdruckes durch eine das Herz direct schädigende Einwirkung hervorgerufen wird.

Ein Rückblick auf die von dem intravenös injicirten Cholin bedingten Veränderungen des Kreislaufes und der Herzthätigkeit lehrt demnach, dass bei voller Entfaltung der Cholinwirkung der Blutdruck unter Beschleunigung des Pulses fällt und hierauf steigt, wobei der Puls retardirt wird. Die Depression des Blutdruckes ist wahrscheinlich, die Pulsbeschleunigung sicher durch eine das Herz direct beeinflussende Wirkung des Cholins bedingt. Die Retardation des Pulses aber wird Reizung der Vaguscentra und die Drucksteigerung durch Erregung von peripheren vasoconstrictorischen Vorrichtungen im Splanchnicusgebiete und ausserhalb desselben hervorgerufen.

Dem hochgeehrten Herrn Hofrath Professor A. SPINA statte ich hier für die allseitige Unterstützung bei dieser Arbeit meinen aufrichtigsten Dank ab.

Prag, Februar 1902.

Aus dem pharmakologischen Institut München
(Dir. Prof. v. Tappeiner).

Ueber die Wirkung des Phosphors auf die roten Blutkörperchen bei Hühnern.

von

Dr Julius VOGEL.

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf Untersuchungen über die Wirkungsweise des Phosphor, die von Fränkel und Röhmann(1) sowie von Taussig veröffentlicht worden sind. Die zuerst genannten Forscher richteten ihr Augenmerk hauptsächlich auf die bei der Phosphorvergiftung auftretenden Stoffwechselveränderungen. Sie fanden bei Hühnern einen gesteigerten Zerfall des stickstoffhaltigen Gewebes und vermehrte Harnsäureausscheidung, ferner auch eine Abnahme der roten Blutkörperchen in dem aus dem Kamm der Tiere entnommenen Blut. Diese Einwirkung des Phosphors auf die roten Blutkörperchen wurde dann später von Taussig (2) einem eingehenden Studium unterzogen. Derselbe ging zunächst von der klinischen Beobachtung am Menschen aus, und fand, dass der Phosphor in toxischen Dosen eine transitorische Vermehrung der roten Blutkörperchen ohne gleichzeitige Steigerung des Hämoglobingehalts und eine wesentliche Verminderung der Leucocyten bewirke. Bei Kaninchen konnte er keine Einwirkung des Phosphors auf die roten Blutkörperchen oder den Hb-gehalt konstatieren, wohl aber deutliche Steigerung der Leucocytenzahl; dagegen fand er bei Hühnern neben bedeutender Leucocytose eine enorme Zerstörung der roten Blutkörperchen. Taussig

(1) Fränkel und Röhmann : Zeitschrift f. physiol. Chemie, IV, p. 439.

(2) Taussig : *Ueber Blutbefunde bei akuter Phosphorvergiftung*. Arch. f. exper. Path., Bd. 30, S. 161.

hat nur zwei Versuche an Hühnern angestellt und gab beide Male den Phosphor in Oel gelöst, subcutan. Die Wirkung des in dieser Weise dem Körper einverleibten Giftes war eine ausserordentlich stürmische und hatte den baldigen Tod der Tiere zur Folge.

Da wir eine längere Beobachtungsdauer erzielen wollten, so schien es nicht ratsam, in der gleichen Weise vorzugehen, und wir gaben daher den Phosphor stets in Form von Pillen. War auf diese Weise auch eine gewisse Möglichkeit der genaueren Dosirung gegeben, so müssen wir doch hervorheben, dass eine absolute Genauigkeit einerseits durch das ausserordentlich schwierige Arbeiten mit diesem Körper andererseits auch wegen der sehr schnell eintretenden chemischen Veränderungen, denen er unterworfen ist, nahezu ausgeschlossen erscheint. Die Pillen, obwohl stets aus der gleichen Quelle bezogen und gleich dosirt, waren fast immer in ihrer Wirkung verschieden und zeigten namentlich auch nach ganz kurzer Aufbewahrungszeit schon erhebliche Anzeichen der Veränderung.

Die von uns im Allgemeinen angewandte Dosis war 0,0005 gr. Phosphor und zwar fütterten wir die Tiere damit im Anfang des Versuchs alle 2 Tage, später täglich. Dem Versuch voraus ging stets eine mehrtägige Beobachtungsdauer, während welcher vor allem die normale Blutkörperchenzahl und der Hb-gehalt festgestellt wurde. Ferner wurden in einer Reihe von Fällen die Faeces auf Gallenfarbstoffe untersucht. Der Kot wurde mit Wasser und etwas Natronlauge unter gelindem Erwärmen ausgelaugt und der Extrakt nach der Methode von HUPPERT weiter behandelt. Des weiteren wurden nach der Angabe von NAUNYN und MINKOWSKY(1) Abkochungen mit Alkohol vorgenommen.

Während die genannten Autoren bei normalen Gänsen stets Gallenfarbstoffe in den Excrementen fanden, ist uns bei gesunden Hühnern dieser Nachweis niemals gelungen.

Gehen wir nun zur Besprechung unserer Fütterungsversuche mit Phosphor über, so ist zunächst zu bemerken dass das äussere Verhalten der Tiere kaum eine Veränderung zeigt. Sehr auffallend ist dagegen eine schon von FRÄNKEL und RÖHMANN beobachtete Erscheinung, nämlich das Blasswerden des Kammes. Die Nahrungsaufnahme litt zuweilen in den ersten Tagen der Fütterung, stieg aber immer sehr schnell wieder zur

setzen müssen, vielmehr hielten sich dieselben in so mässigen Grenzen, dass sie mit grösserer Wahrscheinlichkeit auf kleine Unterschiede in der täglichen Nahrungsaufnahme und Kotausscheidung bezogen werden konnten.

Das äusserlich allein bemerkbare Vergiftungssymptom, ist, wie schon erwähnt, das beinahe weisse, wachsartige Aussehen des Kammes. Entnimmt man jetzt aus diesem Organ Blut zur Bestimmung der Blutkörperchenmenge, so findet man, dass eine enorme Abnahme derselben stattgefunden hat. Diese Erscheinung tritt am 4.-5. Tage nach Beginn der Fütterung auf, und zwar mit absoluter Sicherheit. Wir hatten in keinem Falle ein Ausbleiben dieses Symptoms zu verzeichnen. Um ein Bild von der ganz kolossalen Ausdehnung dieser Veränderung zu geben, führen wir schon an dieser Stelle die Durchschnittzahlen an, die wir aus zahlreichen Zählungen gewonnen haben. Wir fanden im Mittel bei normalen Hühnern im Cubikmillimeter 3525000 rote Blutkörperchen, sobald der grösste Tiefstand erreicht war, nur 1796000, also ungefähr die Hälfte der Normalzahl. Auch ihre Gestalt hat in diesem Stadium der Vergiftung manigfache Veränderungen erfahren. Man findet die verschiedenartigsten Formen : Stechapfelform, Biskuitform, Individuen mit seitlichen Ausläufern, die man für Pseudopodien halten könnte, und endlich schollige Detritusmassen, die nach ihrem Charakter von roten Blutkörperchen herstammen müssen. Wir haben also einen Befund, der auf massenhaften Untergang roter Blutkörperchen hindeutet.

Es bleibt weiter ein interessanter Befund zu erwähnen, auf den wir durch Herrn Geheimrat von Kupffer aufmerksam gemacht wurden, der die, nebenbei bemerkt in mässigem Grade verfetteten Lebern einiger, zum Zweck der später zu erwähnenden Blutmengenbestimmungen getödteten Versuchstiere mikroskopisch untersuchte. Es fanden sich in seinen Präparaten, sowie auch in den unsern, in den Leberkapillaren und auch in der Milz, zahlreiche grosse Zellen, die teils mit ziemlich gut erhaltenen roten Blutkörperchen, teils mit scholligen Zerfallsprodukten derselben angefüllt erschienen. Herr Geheimrat von Kupffer glaubt, dass in diesen Gebilden die Zerstörung der roten Blutzellen vor sich gehe und bezeichnet sie als Fresszellen. Es erscheint uns jedoch der Einwurf nicht ausgeschlossen, dass es sich nur um untereinander verbackene Zerfallsprodukte roter Blutkörperchen handelt, die Zellformen vortäuschen. Offenbar haben wir es hier mit ähnlichen Gebilden zu thun, wie sie Naunyn und Minkowsky in ihrer oben erwähnten Arbeit nach Arsen-Wasserstoffvergiftung beschrieben haben. Ausser in der Leber fanden wir dieselben auch

sehr zahlreich in der Milz und glauben sie in einem Falle in frischem Blut, das dem lebenden Tiere zum Behufe der Zählung entnommen war, nachgewiesen zu haben. Herr Geheimrat VON KUPFFER, der das betreffende Präparat nachprüfte, bestätigte uns den Befund.

Parallel mit den soeben beschriebenen Veränderungen geht eine Abnahme des Hb-Gehalts, die genau in den gleichen Grenzen sich hält wie jene. Hatten wir beim normalen Tiere denselben auf 64 % (Hb-Gehalt des Säugetierblutes = 100 gesetzt) im Durchschnitt bestimmt, so betrug er auf der Höhe der Vergiftung nur 34 %. Eine Zeitdauer von 4 bis 5 Tagen, die erforderlich ist um das Maximum der Phosphorwirkung zu erzielen, ist gewiss im Vergleich zur Wirkungsweise anderer Blutgifte eine ziemlich lange, doch sind deutliche Veränderungen des Blutes auch schon am zweiten Tage nach Beginn der Fütterung nachzuweisen.

Was die technische Ausführung der Zählungen betrifft, so bedienten wir uns der Zählkammer von THOMA-ZEISS. Als Verdünnungsflüssigkeit diente HAYEM'sche Lösung (Natr. chlorat. 1,0, Natr. sulfur. 5,0, Sublimat 0,5, Aq. dest. 200,0). Wir zählten stets 80 Quadrate ab, und glauben bei der grossen Zahl von Zählungen, über die wir verfügen, — bei normalen Hühnern etwa 100, bei mit Phosphor vergifteten ca 70 — die Fehler auf ein Minimum beschränkt zu haben. Lange Zeit hindurch haben wir uns bemüht, auch die Zahl der Leucocyten festzustellen, allein, wir fanden Schwierigkeiten, die uns verhinderten, Resultate zu erzielen, die auf Genauigkeit auch nur einigermassen Anspruch erheben konnten.

Es finden sich im normalen Hühnerblut in grosser Anzahl Elemente, die weder als rote, noch als weisse Blutkörperchen aufgefasst werden können, obwohl sie von den letzteren sich häufig nur durch ihre Grösse unterscheiden. Mag es sich nun hier um Hämatoblasten handeln, — wie TAUSSIG anzunehmen geneigt ist — oder nicht, so wird jedenfalls durch ihr Vorhandensein, das Zählresultat in bedenklicher Weise getrübt, da man stets in Verlegenheit ist, welche Elemente als weisse Blutkörperchen aufzufassen sind, und welche nicht. Noch verwickelter gestalten sich diese Verhältnisse beim vergifteten Tiere durch das Hinzukommen der Untergangsformen der roten Blutkörperchen; da wir es bei Hühnern mit kernhaltigen Erythrocyten zu thun haben, so ist auch das sonst gebräuchliche Hilfsmittel, — die Behandlung mit Essigsäure — ausgeschlossen, weil dadurch die Kerne hervortreten und das mikroskopische Bild noch mehr verwirren. Auch der Ratschlag TAUSSIG's, der Zählflüssigkeit etwas Methylviolett zuzusetzen, wodurch sich nur die Leucocyten färben sollen, vermochte uns über diese Schwierigkeiten nicht hinweg zu helfen, sodass

wir endlich unsere fruchtlosen Bemühungen aufgaben und uns mit den Zählungen der roten Blutkörperchen begnügten. Das Blut für die Zählungen wurde im Allgemeinen aus dem Kamme der Tiere entnommen, doch verwendeten wir in einigen Kontrollversuchen auch Blut aus einer grossen Flügelvene. Das Resultat war, — von geringen Differenzen, die innerhalb der Grenzen der Versuchsfehler liegen, abgesehen — stets das gleiche.

Genau in derselben Weise verfuhren wir bei der Bestimmung des Hämoglobingehalts, wobei wir uns des Instrumentes von Gower bedienten. Um den Leser nicht zu ermüden, verzichten wir darauf, an dieser Stelle die einzelnen aus unseren Versuchen gewonnenen Zahlen anzuführen und verweisen hinsichtlich derselben auf die auf S. 197 angefügte Tabelle.

Wenden wir uns nach dieser Abschweifung über technische Einzelheiten wieder den Befunden am Tier zu, so ist noch bemerkenswert das Auftreten reichlicher Mengen von Gallenfarbstoffen in den Excrementen. Die für gewöhnlich gelblich braune Farbe derselben, verwandelt sich gleichzeitig mit dem Auftreten der ersten Veränderungen im Blut in ein dunkles Grün, und nach der Methode von Huppert oder Naunyn und Minkowsky (s. v.) gelingt es leicht, reichliche Mengen von Biliverdin darzustellen. In keinem Falle gelang der Nachweiss von Hämoglobin in den Faeces und ebensowenig fanden wir diesen Körper im Serum von Tieren, die auf der Höhe der Vergiftung getödtet worden waren, wenn das Blut unmittelbar nach der Tötung centrifugiert wurde. Wir befinden uns hier in einem Gegensatz zu Taussig, und glauben, dass dieser seinen gegenteiligen Befund nur deswegen erhalten hat, weil er vom Tode des Tieres bis zur Untersuchung des Blutes geraume Zeit verstreichen liess.

Eine Steigerung der beschriebenen Erscheinungen war bei weiterer Verfütterung von Phosphor in der gleichen Dosis nicht zu erzielen, und eine tötliche Vergiftung sollte möglichst vermieden werden, auch interessirte uns die Frage, ob eine restitutio in integrum nach dem Eintreten so schwerwiegender Veränderungen möglich sei oder ob auch nach dem Aufhören der Phosphorwirkung die Tiere den Folgen ihrer kolossalen Anaemie erliegen würden.

Auf Grund dieser Erwägungen wurde nun die Verfütterung von Phosphor ausgesetzt und es ergab sich das höchst merkwürdige Resultat, dass in der kurzen Zeit von 4, längstens aber 7 Tagen die Zahl der roten Blutkörperchen sowohl als auch der Haemoglobingehalt zur Norm zurückkehrte. Die Ausscheidung von Gallenfarbstoffen dauerte nach eingetretener Erholung noch etwa 3 bis 4 Tage fort, und mag wohl als ein

Beweis aufgefasst werden, dass die Folgen der Giftwirkung in der angegebenen Zeit doch nicht völlig überwunden waren.

Berücksichtigt man die ausserordentlich wichtige Rolle, welche die roten Blutkörperchen als Träger des Haemoglobins bei den Oxydationsvorgängen im Körper spielen, so ist es vielleicht gestattet, die Herabsetzung der Blutkörperchenzahl auf die Hälfte einem Verlust der halben Blutmenge annähernd gleichzusetzen. Von diesem Standpunkt aus betrachtet, gewinnt die Thatsache der ausserordentlich raschen Regeneration umsomehr an Bedeutung als die bei Menschen und Säugetieren erforderliche Erholungszeit nach einem Blutverlust, der noch nicht einmal der halben Blutmenge entspricht, auf 3 bis 4 Wochen durchschnittlich angegeben wird. Wir müssen also wohl annehmen, dass sich bei den Hühnern oder Vögeln überhaupt die Thätigkeit der Blut bildenden Organe in einer regeren, vielleicht auch anderen Weise vollzieht als bei den Säugetieren und dass wir es hier mit Untersuchungsobjekten zu thun haben, die es möglicher Weise gestatten, der Frage der Blutbildung erfolgreich näher zu treten.

Wir lassen an dieser Stelle einige Versuche folgen, die die oben beschriebenen Thatsachen in besonders deutlicher Weise hervortreten lassen.

Versuch I.

Ein Hahn von 1030 gr. Gewicht erhält am 11. II. und am 13. II. je 0,0005 gr. Phosphor. Die normale Blutkörperchenzahl war im Mittel auf 3465000, der Hb-gehalt auf 64 % bestimmt worden. Am 13. II. ist die rote Farbe des Kammes bereits deutlich abgeblasst, die Exkremente sind dunkelgrün, weisen reichliche Mengen von Gallenfarbstoffen auf, Zahl der Erythrocyten 2315000.

14. II. Der Kamm ist fast weiss, wachsfarben, Erythrocyten 1410000, Hb-gehalt 29 %. Aussetzen der Fütterung mit Phosphor.

17. II. Zahl der roten Blutkörperchen 3005000, Hb-gehalt 56 %. Die Norm ist also nach einer Erholungszeit von 3 Tagen nahezu wieder erreicht, das Körpergewicht ist während der Dauer des Versuchs nicht unter 980 gr. gesunken.

Versuch II.

Ein gelbes Huhn von 1250 gr. Gewicht erhält am 17. II. und 18. II. je 0,001 gr.

26. II. Erythrocyten 3480000, Hb-gehalt 60 %, im Kot noch deutlich Gallenfarbstoffe; geringstes Körpergewicht während der Versuchsdauer, 1175 gr.

Versuch III.

Ein schwarzes Huhn von 1150 gr. Gewicht erhält am 2. III. 0,005 gr. Phosphor, am 3. III. 0,001 gr. Normalzahl der Blutkörperchen im Mittel 3605000, Hb-gehalt 66 %.

4. III. Auftreten von Gallenfarbstoffen in grosser Menge, Blutkörperchenzahl 2335000, Hb-gehalt 35 %.

5. III. Blutkörperchenzahl 1805000, Hb-gehalt 32 %, Befund im Kot unverändert, Aussetzen der Fütterung.

9. III. Erythrocyten 3440000, Hb-gehalt 62 %; in den Faeces nur noch Spuren von Gallenfarbstoffen.

Dass die in diesem Versuch angewandte, abnorm hohe Dosis Phosphor keine akute Vergiftung mit tötlichem Ausgang zur Folge hatte, findet seine Begründung darin, dass offenbar die Wirkung des Präparats in Folge längeren Aufbewahrens bedeutend abgeschwächt war.

Bei allen 3 Tieren wurde die Phosphordarreichung verschiedentlich wiederholt, ohne dass wir ein Misslingen zu verzeichnen hatten. Bemerkenswert ist, dass bei dem zum Versuch III benutzten Tiere die Fütterung mit Phosphor unter Einhalten der zur Erholung nötigen Pausen durch nahezu 2 Monate fortgesetzt wurde. Dasselbe zeigte während dieser Zeit keine Krankheitserscheinungen ausser den beschriebenen, nur musste schliesslich, um diese zu erzielen, die Dosis des Gifts auf das Vier- und Fünffache erhöht werden, es war mithin eine Art von Gewöhnung an das Gift eingetreten.

Gehen wir nun daran, eine Erklärung für die eigentümliche Wirkungsweise des Phosphors zu suchen, so müssen wir das Bestehen mehrerer Möglichkeiten ins Auge fassen. Am wahrscheinlichsten und einfachsten wird nach den beschriebenen Befunden dem unbefangenen Beobachter die Annahme erscheinen, dass eine Zerstörung der roten Blutkörperchen in umfangreichem Massstabe stattgefunden habe; hierfür sprechen die angeführten Blutbefunde, und die vermehrte Gallenfarbstoffausscheidung, allein ein hinreichender Beweis dafür, dass dies die alleinige Ursache, ist damit nicht erbracht. Dass auch unter physiologischen Verhältnissen nicht

nach den verschiedensten Einflüssen solche beobachteten. Danach kommt hauptsächlich in Betracht, der Gefässtonus, die Weite der Capillaren, und die hierdurch bedingte Blutverteilung; ferner ist von Bedeutung die Strömungsgeschwindigkeit und die Aenderungen der Blutflüssigkeit beim Passieren der Capillaren. Auch Muskelthätigkeit und Nahrungsaufnahme üben einen gewissen Einfluss aus. Diese Schwankungen sind jedoch gering im Vergleich zu den von uns beobachteten, und selbst die nach Durchschneidung der Nervi Splanchnici erzielten Aenderungen können nicht in Betracht kommen, obwohl Verschiedenheiten im Erregungszustand dieser Nerven den einschneidensten Einfluss auf das Verhältnis des grössten Theiles der gesammten Gefässbahn besitzen. Die Annahme also, dass die peripher gelegenen kleineren Gefässe durch Kontraktion ihrer Wandungen für grössere Mengen Blutkörperchen undurchgängig würden, und so die Hauptmasse derselben in centralen Gefässgebieten zurückgehalten würden, dürfte kaum stichhaltig sein.

Ein anderer Faktor, dessen Auftreten die Verminderung der Blutkörperchenzahl erklären würde, könnte in einer etwaigen Vermehrung der flüssigen Blutbestandteile gesucht werden. Wir hätten es also in diesem Falle nur mit einer relativen Abnahme der geformten Elemente des Blutes zu thun.

Eine sichere Entscheidung, dass derartige Verhältnisse neben degenerativen Processen keine Rolle bei der gefundenen Abnahme der Blutkörperchenzahl und des Hämoglobingehaltes spielen, konnte unseres Ermessens nur durch eine Bestimmungder Gesammtblutmenge sowie durch eine qualitative Untersuchung des Verblutungsblutes erbracht werden.

Zur Ausführung dieser Bestimmung bedienten wir uns der WELKER'schen Methode, die jedoch aus technischen Rücksichten einige kleine Veränderungen erfahren musste. So war es beispielsweise nicht möglich, von einer Carotis aus, die Spülflüssigkeit durch die gesammte Blutbahn zu treiben. Das genannte Gefäss ist beim Huhn ausserordentlich eng und zart, so dass schon die Einführung einer geeigneten Kanüle mit bedeutenden Schwierigkeiten verknüpft ist, auch würde es den erforderlichen Druck nicht aushalten. Wir haben uns deshalb damit begnügt, die Tiere möglichst vollständig ausbluten zu lassen. Vor der Zerkleinerung des Körpers wurden dann alle erreichbaren Gefässe eröffnet, die in ihnen enthaltenen Gerinnsel mit einem Hackmesser möglickst fein zerwiegt und im Eisschrank mit destillirtem Wasser 24 Stunden lang ausgelaugt. Als sehr zweckmässig erwies sich dabei ein Vorschlag von Herrn Professor VON TAPPEINER zur besseren Lösung des Hämoglobins etwas gallensaures Alkali zuzusetzen. Nach dieser Behandlung wurden die Gerinnsel nahezu farblos, sodass die Fehlerquelle sicherlich auf ein Minimum eingeschränkt wurde. Der Gang einer Gesammtblutbestimmung in der angegebenen Weise war also kurz folgender.

Das lebende Tier wurde gewogen und eine schmale Ringzone am Hals, um störende

Blutgerinnung zu vermeiden, von Federn befreit; dann wurde der Hals durchtrennt, das Blut floss in ein Gefäss, das sich in einer Kältemischung befand und 200 c.c. destillirten Wassers enthielt.

Das Blut wurde nun durch Quirlen mit einem Glasstabe defibrinirt, in einen auf 250 c.c. geaichten Glaskolben gebracht, und dieser aus einer graduirten Bürette bis zur Marke mit destillirtem Wasser gefüllt. Durch Subtrahieren der Vorlage (200 c.c.) und des aufgefüllten Wassers von 250 c.c. konnten wir also leicht die Menge des aufgefangenen Blutes bestimmen, und hatten nunmehr in dem Kolben ein Gemenge von bekannten Blutgehalt. Nach Vollendung dieser Bestimmung folgte die weitere Verarbeitung des Tierkörpers. Zunächst wurden die Federn entfernt und gewogen, dann die Leibeshöhle eröffnet, alle Gefässe, soweit sie erreichbar waren, von den in ihnen enthaltenen Gerinnseln befreit, und diese in der soeben beschriebenen Weise behandelt. Nachdem nun noch die Gallenblase und der Darminhalt entfernt worden waren, wurde der ganzen Körper in einer Fleischhackmaschine möglichst fein zerkleinert und der erhaltene Brei im Eisschrank mit destillirtem Wasser so lange ausgelaugt, bis die abgepresste, durch ein Tuch kolirte Flüssigkeit farblos erschien. Bei der nun folgenden kolorimetrischen Bestimmung der Blutmenge ergaben sich Schwierigkeiten, die durch eine stets vorhandene milchige Trübung der nach dem Auslaugen erhaltenen Flüssigkeit bedingt waren. Obwohl diese mehrfach filtrirt und in eine Centrifuge von 1800 Umdrehungen in der Minute gebracht worden war, behielt sie das trübe Aussehen einer Fettemulsion bei, wodurch die Vergleichung mit dem vollständig klaren Verblutungsblut ausserordentlich erschwert wurde. Als ein praktischer Kunstgriff zur Vermeidung dieser Schwierigkeiten erwies sich uns der Zusatz einiger Tropfen Milch zum Blutgemenge, wodurch dieses in Farbenton und Aussehen der Vergleichflüssigkeit ähnlicher wurde Wir sind uns sehr wohl bewusst, auf diese Weise einen kleinen Fehler in die Bestimmung eingeführt zu haben, glauben aber dass derselbe geringer ist als jener, der durch Vergleichung ungleichartiger Farbentöne sich ergeben haben würde. Die Zahlendifferenzen der Bestimmungen, die mit Milchzusatz und ohne solchen gemacht wurden, sind übrigens gering und wir glauben, dass die ersteren den Vorzug grösserer Genauigkeit besitzen.

Unsere Aufgabe war nun folgende: Es musste an einer Reihe von normalen Hühnern die Blutmenge bestimmt werden, um eine Grundlage für die Vergleiche mit vergifteten Tieren zu schaffen. Wir haben die bei unseren Versuchen erhaltenen Zahlen zu einer Tabelle zusammengestellt, die wir ebenfalls am Schlusse der Arbeit folgen lassen.

Die Angaben über die Gesammtblutmenge der Vögel sind in der einschlägigen Litteratur, soweit sie uns zugänglich war, ausserordentlich

einem bei Verdauung begriffenen Hahn von 1500 gr. Gewicht die Blutmenge auf 132,77 gr. = 88,4 gr. auf das kgr. Tier, während ein anderer französischer Forscher, COBAYE[1], bei einem Huhn von 491 gr. Gewicht 26,3 gr. Blut fand, was einer Menge von 53,38 gr. pro kgr. entspricht.

REICH[2] bestimmte in einer ebenfalls im Münchner pharmakologischen Institut entstandenen Arbeit die Blutmenge bei Hühnern in 3 Versuchen auf 56,1 gr., 54,44 gr. und 65 gr. pro kgr. Tier, während wir selbst geringere Werte fanden, nämlich 43,6 gr. und 50,0 gr. pro kgr. Tier. Ein einziges Mal erhielten wir ein von den gewöhnlichen Zahlen bedeutend abweichendes Resultat. Wir fanden bei einem Huhn von 1215 gr. Gewicht, das nicht mit Phosphor gefüttert worden war, eine Blutmenge von 80,48 gr. = 72,07 gr. pro kgr. mit nur 49,6 % Hb. Es entspricht also der Zunahme der Blutmenge eine Verringerung des Prozentsatzes an Hämoglobin in der Weise, dass ein gewisser Ausgleich zu Stande kam und die absolute Hb-menge wohl ungefähr der Norm entsprach. Es erscheint demnach die Annahme berechtigt, dass es sich in diesem Falle um eine pathologische Vermehrung der Blutflüssigkeit, um Plethora gehandelt habe.

Im übrigen ergaben auch die Organe des Tieres keinen völlig normalen Befund, sodass wir uns berechtigt glauben, diesen Versuch bei der Festlegung unserer Resultate ausser Acht zu lassen. Nehmen wir also die oben angegebenen Zahlen als Norm an, so kommen wir zu dem Resultat, dass die Blutmenge der Hühner eine ausserordentlich geringe ist im Vergleich zu den Säugetieren, ohne dass der Hb-gehalt ein grösserer wäre.

Nachdem auf diese Weise eine Grundlage für spätere Vergleiche geschaffen worden war, gingen wir zur Bestimmung der Blutmenge von mit Phosphor vergifteten Hühnern über. Wie früher wurde auch bei diesen Versuchen zunächst wieder der normale Blutkörperchen- und Hb-gehalt festgestellt. Dann begann die Fütterung mit Phosphor, und, sobald das Minimum der Blutkörperchenzahl erreicht schien, wurde das Tier getötet und die Bestimmung der Blutmenge vorgenommen. Die Resultate entsprachen durchaus unseren Erwartungen. Die Blutmenge war bei den vergifteten Tieren — von geringen, durch Versuchsfehler bedingten

entsprach der Hb-gehalt, aus dem Verblutungsblut bestimmt, der bei der Untersuchung des Kammblutes konstatirten Herabsetzung des Hb-gehalts und der Erythrocyten. Wir halten somit den Beweis für erbracht, dass der Phosphor eine massenhafte Zerstörung der roten Blutkörperchen bewirkt. Wir geben in Folgendem eine kurze Beschreibung von 3 einschlägigen Versuchen.

Versuch I.

6. III. Ein Huhn von 825 gr. Gewicht erhält 0,0005 gr. Phosphor. Normale Blutkörperchenzahl 3375000, Hb-gehalt 64,6 %.

7. III. 0,0005 gr. Phosphor verfüttert.

8. III. In den Exkrementen reichliche Gallenfarbstoffe.

10. III. Erythrocyten 1510000, Hb-gehalt im Kammblut 30,32 %. Das Tier wird getötet und die Bestimmnng der Gesammtblutmenge vorgenommen. Das Ergebnis ist folgendes :

Blutmenge 43,932 gr. oder 55,8 gr. pro kgr. Tier (auf das Gewicht des lebenden Tieres nach Abzug des Federn berechnet), Hb-gehalt aus dem Verblutungsblut bestimmt, 28,57 %.

Versuch II.

Ein Huhn von 940 gr. Gewicht erhält am 14. III. und 16. III. je 0,001 gr. Phosphor. Normalzahl der roten Blutkörperchen 34200000, Hb-gehalt 63,3 %.

16. III. Im Kot bedeutende Mengen von Gallenfarbstoffen ; Kamm bedeutend blasser als gewöhnlich.

18. III. Erythrocyten 1870000, Hb-gehalt im Kammblut 29,43 %. Bestimmung der Blutmenge, Gesammtblut : 46,527 gr. Wieder auf das kgr. Tier berechnet : 51,7 gr., Hb-gehalt 26.84 %.

Versuch III.

Huhn von 1005 gr. Gewicht erhält an zwei aufeinander folgenden Tagen je 0,001 gr. Phosphor. Die Blutkörperchenzahl vor der Fütterung beträgt 3220000, der Hb-gehalt 65,6 %.

21. III. Im Kot, Gallenfarbstoffe in Menge, Kamm ziemlich blass.

23. III. Erythrocyten 1405000, Hb-gehalt im Kammblut 32 %.

Bestimmung der Blutmenge. Resultat : 44,532 gr. = 43,5 gr. per kgr. Tier. Hb-gehalt 30,41 %.

Tabelle weiterer Blutkörperchenzahlen vor und nach der Fütterung mit Phosphor.

	Vor der Fütterung	Nach der	Tag nach B...		Tag nach

Tabelle der Blutmenge und des Hb-gehalts bei gesunden Hühnern.

Gewicht des lebenden Tieres nach Abzug der Federn	Zahl der roten Blutkörperchen	Hb-gehalt (Hb-gehalt des Säugetierbluts = 100)	Gesammtblutmenge	Blutmenge auf 1 kg. Tier
1110 gr.	3595000	62,00 %	45,291 gr.	40,5 gr.
900 gr.	3430000	63,28 %	43,75 gr.	47,0 gr.
860 gr.	3635000	69,8 %	37,565 gr.	43,0 gr.
				Mittel : **43,6 gr.**

Tabelle der Blutmenge und des Hb-gehalts bei mit Phosphor vergifteten Hühnern.

	Gewicht des lebenden Tieres, nach Abzug der Federn	Zahl der roten Blutkörperchen	Hb-gehalt (Hb-gehalt des Säugetierbluts = 100)	Gesammtblutmenge	Blutmenge auf 1 kg. Tier
Huhn I.	770 gr.	1510000	28,57 %	43,932 gr.	55,8 gr.
Huhn II.	890 gr.	1870000	26,84 %	46,527 gr.	51,7 gr.
Huhn III.	940 gr.	1405000	30,41 %	44,532 gr.	43,5 gr.
					Mittel : **50,0 gr.**

Fassen wir das Resultat unserer Arbeit kurz zusammen, so lässt sich dasselbe in folgende Sätze zusammendrängen.

1) Es findet bei Hühnern nach Vergiftung mit Phosphor in kleinen, nicht letalen Dosen, eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen statt, die am zweiten Tage nach der Fütterung schon nachweisbar etwa am 3ten bis 6ten Tage ihren Höhepunkt erreicht hat, d. h. durch Fortsetzung der Fütterung nicht mehr gesteigert werden kann. Ihre Zahl ist dann bis auf die Hälfte, zuweilen selbst unter die Hälfte der Norm herabgesunken.

Parallel damit geht auch die Hämoglobinmenge herab. Es findet sich dabei im Blutserum kein gelöstes Hæmoglobin, auch ist in den Exkrementen kein Blutfarbstoff nachweisbar, wohl aber finden sich in denselben in reichlicher Menge Gallenfarbstoffe.

2) Wird mit der Verfütterung von Phosphor ausgesetzt, so steigt die Blutkörperchenzahl sowohl als auch der Hämoglobingehalt in sehr kurzer Zeit zur Norm an. Durchschnittlich betrug die Erholungsdauer 8 Tage, in 2 Fällen waren nur 4 und 5 Tage erforderlich.

3) Die Blutmenge ist bei Hühnern sehr gering und beträgt im Mittel etwa 1/20 des Körpergewichts, der Hämoglobingehalt ist ebenfalls klein und

und des Hämoglobingehalts, kann daher nicht auf einer Verdünnung des Blutes beruhen, sondern muss in einer Zerstörung von Blutkörperchen durch den Phosphor begründet sein, wofür auch der microscopische Befund des Blutes und der Leber, sowie die reichliche Gallenausscheidung spricht.

Eine Bestätigung erfuhren unsere Untersuchungen durch eine kurz nach ihrer Beendigung erschienenen Arbeit von TIRMANN (1), welcher ausser anderen Giften auch den Phosphor einer eingehenden Untersuchung unterzogen hat; seine Schlussfolgerungen stimmen mit den unsrigen durchaus überein. Er sagt : « Bei der chronischen Vergiftung wird das Blut so wässerig, dass man ohne feinere Untersuchungsmethoden ohne Weiteres auf Anomalien der Blutbeschaffenheit schliessen kann ». Ein weiterer wichtiger Befund des genannten Verfassers ist der Nachweis von Eisenablagerungen in zahlreichen Organen wie Leber, Milz, Knochenmark und Lymphknoten. Er zieht aus diesen Beobachtungen den Schluss, dass ein erhöhter Blutkörperchenzerfall, für den er auch sonst makroskopisch sichtbare Beweise gesehen, stattgefunden habe. Bemerkenswert ist, dass diese Versuche an Säugetieren, vorwiegend Katzen, angestellt wurden.

Einige später erschienene Arbeiten wie diejenige von TALLQUVIST über Anämie (Helsingfors 1900), und R. HEINZ über Blutschädigung und deren Folgen (ZIEGLER's Beiträge 1901) konnten nicht mehr berücksichtigt wurden, da die Arbeit bereits 1899 abgeschlossen war, und nur aus äusseren Gründen nicht früher veröffentlicht werden konnte.

Ich möchte diese Arbeit nicht abschliessen, ohne zuvor meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. von TAPPEINER meinen herzlichsten Dank für die Ueberweisung des interessanten Themas und für die stete Anleitung bei Bearbeitung desselben auszusprechen. Auch seinem Assistenten, Herrn Dr JODLBAUER, gebührt mein Dank für die freundliche Unterstützung, die ich jederzeit bei ihm gefunden habe.

---

(1) TIRMANN : *Einiges zur Frage der Hämatolyse und Genese der Gallenfarbstoffbildung bei Vergiftungen.* Görbersdorfer Veröffentlichungen, II, 1898.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität München.
(Direktor : Professor Dr von Tappeiner.)

Die Wirkung der Bittermittel im Dünndarm.

von

A. JODLBAUER.

Schon in den ältesten Zeiten, in der vorgeschichtlichen Periode waren die Bittermittel bekannt und als Medikamente verwendet; Homer (1) lässt den Patroklos auf eine Pfeilwunde, nachdem der Pfeil ausgeschnitten war, eine bittere Wurzel streuen zur Schmerz- und Blutstillung.

Hippokrates Arzneischatz umfasste nach Berendes Angabe 263 Mittel. Darunter befinden sich 30 Amara, also über 11 % (2).

Theophrast, Dioscorides, Galen, ja alle Schriftsteller, die über Therapie berichten, erwähnen und rühmen die günstige Wirkung der Bittermittel. Ihre Anwendung war zum Teil örtlich wie gegen Entzündungen und Phlegmonen — hier war am gebräuchlichsten die Tussilago farfara, nach Hippokrates *Βήχιον*, die Erythrea Centaurium, die Achillea millifolium, die Menyanthes trifoliata; gegen Geschwüre — die Euphorbium-Arten, Marrubium vulgare, Πράσσιον nach Hippokrates; gegen Hautkrankheiten — Bryonia alba; für Wundheilung — die Erythrea Centaurium, die Euphorbien.

Innerlich wurden die Bittermittel verwendet hauptsächlich gegen Erkrankungen des Unterleibes : gegen Leberkrankheiten, Ikterus, gegen behinderte Verdauung, gegen Verstopfung, gegen Menstruationsstörungen,

(1) *Ilias*, XI, 844—848.

(2) Vergleiche die wertvolle Arbeit von Ramm Wladimir (Kobert histor. Studien, Bd. 2).

zur Beschleunigung der Geburt, zur Herausbeförderung der Placenta, der Lochien, als Diuretica; ferner zur Reinigung des Blutes, gegen Krebs und gegen Vergiftungen. Hiebei fand die meiste Anwendung : Tussilago farfara (*Βήχιον*), Artemisia Absinthium (*Αψίνιον*) und Acorus Calamus (*Κάλαμος ευώδης*).

Absinth war geradezu das Symbol für die Erhaltung der Gesundheit. PLINIUS berichtet, dass dem Sieger bei den latinischen Festen Absinth gereicht wurde in der Idee, dass die beste Belohnung für den Sieger die Gesundheit sei.

Eine Erklärung der Wirkung der Bittermittel findet sich bei GALENUS, der sie zu den erwärmenden Mitteln rechnet und diese Eigenschaft als « calida facultas » bezeichnet. Ausserdem besitzen sie noch die « sicca facultas », die trockene Kraft.

Die hohe Achtung, welche die Alten vor den Amara hatten, erhielt sich voll und ganz durch das Mittelalter bis in unsere Zeit.

Die erste experimentelle Arbeit über die Kentnisse der bitteren Mittel dürfte die von R. BUCHHEIM und ENGEL(1) aus dem Jahre 1849 sein. Die Resultate sind meist negative. Besonders wiesen sie darauf hin, dass die Bittermittel auf die chemischen Vorgänge bei der Verdauung, Ueberführung von Amylum in Zucker, Bildung der Peptone u. s. w. keinen fördernden Einfluss haben.

Und so behandelt ÖSTERLEN in seinem Handbuch der Heilmittellehre(2) die Pflanzenstoffe mit bitteren Glykosiden u. s. w. ziemlich abfällig. « In kleinen Mengen bringen sie ausser einem bitteren, höchst widrigen Geschmack und infolge dessen vermehrter Speichelabsonderung keine merkliche Wirkung hervor. Auf grössere Dosen steigert es sich leicht zu Uebelsein, Erbrechen, Kolikschmerzen, Durchfall, auf sehr grosse Dosen bis zu starker Reizung, selbst Entzündung des Magen- und Darmkanals. » « Den grössten Kredit geniessen sie von Alters her als stärkende Mittel, weil sie bitter genug schmecken; und der Unkenntnis früherer Zeiten hinsichtlich der Bedürfnisse unseres Körpers wie der Mittel solchen zu genügen, mag ein solcher Glaube zu gute gehalten werden. » « So lange aber Amara bei Gesunden nicht dasselbe bewirken, was bei Kranken oder Rekonvaleszenten als ihre Leistung angesehen wird, muss auch der Glaube an diese letztere als höchst unwahrscheinliche Hypothese, wo nicht als entschiedener Irrtum gelten. »

(1) Beiträge zur Arzneimittellehre, Leipzig, 1849.

(2) Handbuch der Heilmittellehre, 7. Auflage, 1861.

In der Praxis aber behielten die Bittermittel ihren Ehrenplatz bei. Sie werden angewendet bei dyspeptischen Erscheinungen, bei durch lange Verdauungsstörungen herabgekommener Ernährung, bei Atonie des Magens und Darmes u. s. w. Man versuchte die durch Jahrhunderte empirisch feststehenden Thatsachen durch verschiedene Hypothesen zu erklären. Die älteste Hypothese ist die von TRAUBE (1). TRAUBE hielt es nach einer Notiz in NOTHNAGEL's Arzneimittellehre nicht für undenkbar, dass, ebenso wie unter Digitalisgebrauch mit Zunahme der Spannung im arteriellen System Hydrops und nebst anderen Symptomen auch der darniederliegende Appetit sich bessert, die Amara auch bei atonischer Verdauungsschwäche durch Steigerung des Seitendruckes in den Arterien vermehrte Sekretion des Magen- und Darmsaftes und somit Anregung der Funktionen genannter Organe, Besserung des Appetites und der Verdauung bedingen. Gestützt wurde diese Ansicht durch Versuche von KÖHLER (2), der nachwies, dass durch die Injektion von Cetrarin und Colombin in die Vena jugularis der Blutdruck erst um 8—20 mm. Hg fällt durch eine vorübergehende Paralysierung der dem Tonus des Herzmuskels vorstehenden Nerven, dann aber durch Reizung der Vasomotorencentren um 12—18 mm. Hg steigt. Dass jedoch nicht durch alle Bittermittel und an allen Teilen des Blutgefässystems diese Wirkung auftritt, zeigen die Versuche ALBERTONI's, in denen Cotoin eine aktive Erweiterung der Abdominalgefässe um 20—33 % hervorbringt.

HARNACK weist die Verallgemeinung der Beobachtung KÖHLER's als unrichtig zurück, weil bei Versuchen mit anderen Bitterstoffen die gleichen Wirkungen nicht beobachtet werden konnten. Ausserdem fehlt noch der Beweis, dass die erwähnten Substanzen auch bei Einführung arzneilicher Dosen in den Darm in gleicher Weise wirken.

Die zweite Hypothese stammt von C. LUDWIG. Er verlegt den Effekt der Wirkung der Amara in die direkte Erregung der sekretorischen Nerven. Es würden also durch diese Körper direkt Speichel-, Magensaft-, Gallenabsonderung gesteigert werden. Von KÖHLER wird diese Ansicht nicht vollkommen geteilt. Dagegen findet sie eine Bestätigung durch die Versuche FORTUNATOFF's (3). Er experimentierte an curarisierten Hunden,

(1) Cit. nach KÖHLER. Handbuch der physiolog. Therapeutik und Materia medica, 1876.

(2) Tageblatt der 46. N.-F.-Versammlung zu Wiesbaden, 1873, p. 70, und Vierteljahresschrift für praktische Heilkunde, 1873.

(3) FORTUNATOFF : Inaug.-Dissert. St. Petersburg, 1884, cit. nach WLADIMIR RAMM (KOBERT histor. Stud. Bd. 2).

denen er je eine Kanüle in die Ausführungsgänge der beiden Glandulae submaxillares einführte. Nachdem unter der Einwirkung von Cetrarin die Speichelabsonderung zunahm, durchschnitt er auf der einen Seite die Chorda tympani und den Sympathicus. Die erhöhte Speichelsekretion hörte auf, wodurch bewiesen war, dass das Mittel die Drüsennerven reizt.

Ob curarisierte Hunde sich zu Speichelversuchen eignen, muss sehr in Frage gezogen werden, da ja Curare selbst die Speichelsekretion stark beeinflusst und zu bedeutender Vermehrung derselben führt.

Die dritte Hypothese ist die, dass durch die Bittermittel Gährungsprozesse verzögert und Fäulnissvorgänge in dem Darmkanale hintangehalten werden. Dass manche Bitterstoffe die Existenz kleiner Tiere vernichten, z. B. Quassia die Fliegen, ist bekannt. Dass ihnen aber auch dass Vermögen innewohnt, auf kleinste Organismen, wie Fäulniserreger einzuwirken, stellte Pribram (1) und Albertoni (2) für Cotoin, G. Gara für Condurangin und Colombin fest. Da die Menge der im Harne ausgeschiedenen Aetherschwefelsäure von der Grösse der Fäulnisvorgänge im Darme abhängt, benutzte Gara (3) die Bestimmung der ersteren, die fäulniswidrigen Eigenschaften der Bittermittel im Magen-Darmkanal klarzulegen. Durch Eingabe von Condurangin und Columbin wurde die Aetherschwefelsäure im Harne um die Hälfte herabgesetzt, während Cetrarin und Quassiin wirkungslos blieben.

Die vierte Hypothese gründet sich auf die Beschleunigung der Defäktion ohne Diarrhöen zu erzeugen. Roux rühmt in seiner « Etude sur l'absinthine, principe amer de l'absinthe (4) » diese Eigenschaft besonders dem Absinth nach; ebenso Compardon (5) dem Quassiin.

Die letzte, fünfte Hypothese stammte von J. Pohl (6). Er fand, dass

(1) Pribram : Prager med. Wochenschr., 1880, No 31.

(2) Albertoni Pietro : *Ueber die Wirkung des Cotoins und des Paracotoins.* Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. XVII, p. 291.

Pribram setzte Cotoin der Milch zu und sah, dass die Gerinnung derselben verzögert wurde. Auch die Fäulniss des Pancreas wurde durch Cotoin aufgehalten. Albertoni bestätigt im wesentlichen diese Versuche: das Cotoin ist im Stande die Fäulniss von Pancreas zu verzögern. Ebenso nimmt unter dem Einfluss von Cotoin bei Darmstörungen das Indikan im Harne ab.

die Bitterstoffe (ebenso wie intensive Riechstoffe der Früchte und Gewürze, meist Ester und Terpene) « oft in kurzer Zeit ein deutliches Ansteigen der Zahl weisser Blutkörperchen im circulierenden Blute bewirken ». Um den Wert dieser Beobachtung zu würdigen, muss kurz auf die Arbeiten HOFMEISTER's eingegangen werden. Derselben brachte die normalen Schwankungen des Blutes an weissen Blutkörperchen in Beziehung zur Assimilation der Nährstoffe. Er behauptete, dass die vom Darm aus resorbierten Peptone von den Leucocyten des adenoiden Gewebes der Darmschleimhaut aufgenommen und in Eiweiss umgewandelt werden. Bei Fleischfressern findet nach Zufuhr eiweissreicher Nahrung eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen im kreisenden Blute statt, abhängig vom Gehalt der Nahrung an Eiweiss und eiweissähnlichen Stoffen. Zu der gleichen Zeit ist eine vermehrte Ausfuhr von Lymphzellen aus der Darmschleimhaut nachweisbar und zwar erfolgt dieselbe mit dem Venenblut (1).

Es sind also « die stark riechenden oder schmeckenden Bestandteile der Gewürze und Bitterstoffe gewissermassen im Stande, in einer Richtung die wichtigsten Nährstoffe, die Verdauungsprodukte der Eiweisskörper, zu unterstützen, gegebenen Falles zu ersetzen. » « Wenngleich selbst ohne Nährwert, sind sie im Stande, disponibles Nährmaterial aus den Reservestoffbehältern in den Kreislauf zu bringen und in dieser Förderung des cellulären Nährstofftransports darf wohl die so lange gesuchte Ursache der allenthalb geübten diätetischen und therapeutischen Verwendung gesucht werden. » Dass bestimmte « tonisierende » Arzneimittel, wie Tinctura Myrrhae, Tinctura Chinae, Tinctura amara u. s. w. eine Vermehrung der Leucocyten im Blute hervorrufen, ist schon von HIRT 1856 (2) beobachtet worden. Ebenso verhalten sich nach BINZ (3) die ätherischen Oele. RAMM (4) bestätigte die POHL'sche Hypothese für Cetrarin, Exostemmin, Absinthin und Quassiin. Er sah neben Leucocytose Vermehrung der Erythrocyten im Blute.

Eine spezifische Eigenschaft der Bittermittel ist dieses vermehrte Auftreten weisser Blutkörperchen im kreisenden Blute nicht.

Die Ansicht HOFMEISTER's über die Bedeutung der Leucocyten bei

erklärt sie in seinem Lehrbuch der physiologischen Chemie als widerlegt. Ausgehend von der Thatsache, dass ein Hund von 34 kgr. bei Ausschluss jeder anderen Nahrung mindestens 274 gr. Eiweiss (Trockensubstanz berechnet) bedarf, um sich im Stickstoffgleichgewicht zu erhalten, und weiter, dass der Hundechylus unter allen Umständen nur 2,1 % an Eiweiss enthält, berechnet er, dass, sollte alles Eiweiss auf dem Wege der Lymphbahnen dem Blute zugeführt werden in 24 Stunden durch den Ductus thoracicus 12454 gr. Flüssigkeit durchströmen müssten, während nur etwa der zehnte Teil hievon beobachtet wird.

Ferner findet er es wenig begreiflich, dass die Leucocyten nur in der Darmwand und in den Mesenterialdrüsen diese peptonumwandelnde Fähigkeit besitzen sollen, während den Lymphzellen in den anderen Organen, z. B. im Blut und in der Milz diese Eigenschaft nachweislich völlig abgeht.

Fällt die von Hofmeister aufgestellte Bedeutung der Leucocyten für Assimilation der Nährstoffe weg, so verliert auch die von Pohl gemachte Beobachtung der Leucocytose durch Gewürze und Bittermittel an Wert.

Die hier erwähnten Hypothesen sind zum Teile ohne Belege, zum Teil von einer Seite bestätigt, von anderer widerlegt. Sie sind alle nicht befriedigend.

Ich habe mir daher die Aufgabe gestellt, den Einfluss der Bittermittel auf die Resorption und Sekretion im Dünndarm zu studieren. Ueber die Beeinflussung der Resorption liegt eine Arbeit von Ernst Farnsteiner(1) vor. Er fasste seine Resultate in dem Satze zusammen: « Bitterstoffe (Natrium cetraricum, Quassiin) zeigen keine sicher konstatierbare erhöhende Wirkung. » Ich habe wie Farnsteiner meine Versuche an Hunden gemacht, denen eine Thiry-Vella'sche Dünndarmfistel angelegt war.

Zur Feststellung der Resorptionsgrösse wurde 1 % Traubenzuckerlösung von 38° Celsius verwendet. Der Einlauf erfolgte mittels Bürette, nachdem die beiden Fistelöffnungen durch kleine Gummiballons, durch

Zur Feststellung der Sekretion diente die Menge des im Spülwasser vorhandenen ClNa.

Die Analyse von ClNa wurde nach der VOLLHARD'schen Methode ausgeführt (1). 100 c.c. der Spülflüssigkeit wurden in einem kleinen Porzellanschälchen bei 96 % zur Trockne abgedampft, der Rückstand sorgsam ausgekratzt, mit der ca. 40-fachen Menge des Gewichtes einer wasserfreien Mischung von 1 T. chlorfreien Natriumcarbonat und 2 T. Kaliumnitrat gemengt und in einem Porzellantiegel allmählig zu ruhigem Schmelzen erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Schmelze in Wasser gelöst, mit einer abgemessenen Menge Silbernitratlösung von bekanntem Gehalte in mässigem Ueberschusse versetzt, mit verdünnter Salpetersäure angesäuert und einige Zeit auf dem Wasserbade digeriert, bis sich die salpetrige Säure verflüchtigt hatte. Die Rücktitration des Ueberschusses des Silbernitrats erfolgte in der geläufigen Weise mit Schwefelcyanammonium.

Die Versuche wurden nun so angestellt, dass jeden zweiten Tag zur bestimmten Zeit, bevor die Hunde gefressen hatten, 50 c.c. Traubenzuckerlösung in einigen Versuchsreihen mit 0,3 %, in anderen mit 0,5 % CO_3Na_2 mit oder ohne Zusatz von Bittermitteln in die Dünndarmschlinge eingefüllt wurden und eine bestimmte Zeit darin verblieben. Dann wurde die Schlinge ausgespült und Zucker wie ClNa in der Spülflüssigkeit, nachdem die Eiweiskörper durch Koagulation in der Siedehitze entfernt waren, bestimmt.

Die ersten Versuche wurden mit den im Hopfen enthaltenen Bitterstoffen angestellt, von denen bisher 2 krystallinisch dargestellt sind, die α- und die β-Hopfenbittersäure. Sie gehören zur Klasse der Terpene. Die Bezeichnung α und β bedeutet, dass sie die chemisch reinen Körper der von HAYDUCK unterschiedenen α- und β-Harze sind.

Die α- wie β-Bittersäure war in 0,5 % CO_3Na_2 gelöst. Die Lösungen waren frisch bereitet.

Die Resorption einer 1 % Zuckerlösung, der 0,5 % CO_3Na_2 zugemischt war, betrug bei Hund I 35 %, die ClNa-Ausscheidung 0,0442 gr. in einem 2. Versuche 32 % und 0,0409 gr.; wurde 0,1 % β-Bittersäure zugegeben 35 % und 0,0414 gr.; in einem anschliessenden Normalversuch 39 % und 0,0463 gr., in einem zweiten 38 % und 0,0448 gr.

Bei einem zweiten Hund betrug die Resorption derselben Lösung

32 % und 0,0473 gr.; bei Zusatz von 0,2 % α-Bittersäure 28 % und 0,0664 gr.; in einem folgenden Normalversuch 36 % und 0,0601 gr., in einem weiteren folgenden 33 % und 0,0405 gr.

Resorptionsversuch mit β-Hopfenbittersäure.

Hund I. — Eingeführt werden 50 c.c. 1 % Traubenzuckerlösung mit 0,5 % Natr carb. (Resorptionsdauer : 10 Minuten).

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %	ClNa-Ausscheidung
14. IV. 1899		0,1772	35,11	0,0442
16. IV.	+ 0,1 % Bittersäure	0,1609	32,18	0,0409
18. IV.		0,1757	35,14	0,0414
20. IV.		0,1975	39,5	0,0463
22. IV.		0,1921	38,42	0,0448

Resorptionsversuch mit α-Hopfenbittersäure.

Hund II. — Eingeführt werden 50 c.c. 1 % Traubenzuckerlösung mit 0,5 % CO_3Na_2. (Resorptionsdauer : 10 Minuten.)

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %	ClNa-Ausscheidung
14. IV. 1899		0,1491	29,82	0,0480
16. IV.		0,1616	32,32	0,0473
18. IV.	+ 0.2 % Hopfenbittersäure	0,1421	28,42	0,0664
20. IV.		0,1844	36,88	0,0601
22. IV.		0,1672	33,44	0,0405

In den beiden Versuchsreihen hat die Anwesenheit der Hopfenbittersäure die Traubenzuckerresorption nicht verändert. Auch die Sekretion blieb unverändert. Dagegen ist in dem der Zugabe der Hopfenbittersäure folgenden Versuche die Resorption erhöht. Am zweitfolgenden Versuche — also nach vier Tagen — fällt diese Erhöhung wieder ab.

Der Abfall zur normalen Resorption wurde, besonders in der ersten Versuchsreihe leider nicht abgewartet, da ein sofortiger Einfluss der Bittersäure auf Resorption und Sekretion erwartet und diese nachträgliche Erhöhung als unwesentlich und zufällig gehalten wurde.

Versuche mit Quassiin, dem wirksamen Bestandteil der Quassia amara, ergaben aber das gleiche.

Die Dextrose-Resorption — ohne Quassiin 33 % — betrug bei Quassiin-Zusatz in einer Menge von 0,015 %, 31 %, bei dem Normalversuche zwei Tage später 43 %, bei dem nach vier Tagen 27 %, bei dem nach sechs Tagen 29 %.

Bei einem anderen Hunde betrug die Resorption der 1 % Traubenzuckerlösung 38 %; bei Zusatz von 0,03 % Quassiin sulfuric. 37 %; stieg dann nach zwei Tagen auf 51 %; fiel nach weiteren zwei Tagen auf 46 % ab und war nach sechs Tagen wiederum normal.

Die ClNa-Ausscheidung wurde in den beiden Versuchsreihen durch die Einführung von Quassiin nicht verändert; jedoch ist sie in beiden Fällen nach 2 Tagen gesteigert und zwar von 0,037 auf 0,044 resp. von 0,045 auf 0,059.

Zwei weitere Versuchsreihen mit denselben Hunden bestätigen im wesentlichen die angegebenen Versuche.

Resorptionsversuche mit Quassiin sulfuricum.

Hund II. — Eingeführt werden 50 c.c. 1 % Traubenzuckerlösung mit 0,5 % Natr. carbon.

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %	ClNa-Ausscheidung
28. IV. 1899		0,1692	33,84	0,0403
30. IV	+ 0,015 % Quassiin sulf.	0,1591	31,82	0,0373
2. V.		0,2180	43,60	0,0447
4. V.		0,1372	27,45	0,0397
6. V.		0,1497	29,94	0,0416
	Hund I.			
28. IV. 1899		0,1915	38,30	0,0445
30. IV.	+ 0,03 % Quassin sulf.	0,1890	37,80	0,0453
2. V.		0,2585	51,21	0,0597
4. V.		0,2318	46,36	0,0459
6. V.		0,1792	35,84	0,0449
	Hund II.			
6. V. 1899		0,1497	29,94	0,0416
8. V.	+ 0,015 % Quassiin sulf.	0,1594	31,88	0,0409
10. V.		0,1728	34,56	0,0615
12. V.		0,1636	32,72	0,0503
14. V.		0,1422	28,14	0,0422
	Hund I.			
6. V. 1899		0,1792	35,84	0,0449
8. V.	+ 0,03 % Quassiin sulf.	0,1756	35,12	0,0516
10. V.		0,2134	42,68	0,0483
12. V.		0,2120	42,40	0,0429
14. V.		0,1726	34,52	0,0442

Dieselben Erscheinungen treffen wir auch bei der dritten Versuchsreihe an, bei der Absinthin gegeben wurde. Wiederum Steigerung der

Resorption in dem Kontrollversuche, der dem Versuche mit Bittermittel folgte und zwar von 45 % auf 55 %; die Resorption war auch noch in dem Versuche nach 4 Tagen erhöht (49 %) und fiel dann zur Norm ab.

Die Sekretion ist schon am Tage der Einführung des Absinthins gesteigert, von 0,047 auf 0,056 und blieb 2 Tage lang gesteigert.

Resorptionsversuch mit Absinthin.

Hund III. — Eingeführt wurden 50 c.c. 1 % Traubenzuckerlösung mit 0,3 % CO_3Na_2

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %.	ClNa-Ausscheidung
12. VI. 1899		0,2168	43,36	0,0492
14. VI.		0,2117	42,34	0,0479
16. VI.	+ 0,03 % Absinthin.	0,2285	45,70	0,0562
18. VI.		0,2760	55,20	0,0559
20. VI.		0,2476	49,52	0,0512
22. VI.		0,2286	45,72	0,0502

Ein Versuch grössere Mengen Absinthin zur Resorption zu bringen und die resorptionserhöhende Wirkung zu steigern, führte zu dem entgegengesetzten Erfolge. Es sank die Resorption schon bei der Einführung des Bittermittels von 71 % auf 59 %, dann 2 Tage nachher von 59 % auf 37 % und stieg dann erst am 4. Tage wieder auf 67 % an.

Die bedeutende Höhe der normalen Resorptionszahlen rührt von der bei dieser Versuchsreihe beigegebenen Alkoholmenge her, die nötig war grössere Mengen Absinthin aufzulösen.

Resorptionsversuch mit Absinthin.

Hund III. — Eingeführt wurden 50 c.c. 1 % Traubenzuckerlösung mit 4 % Alkohol.

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %.	ClNa-Ausscheidung
20. V. 1899		0,3528	70,56	0,0499
22. V.		0,3588	71,76	0,0502
24. V.	1 % Absinthin.	0,2961	59,22	0,0605
26. V.		0,1856	37,12	0,0682
28. V.		0,3396	67,92	0,0537

Ist nun diese eigentümliche Nachwirkung der Bittermittel lokal oder resorptiv? Zur Beantwortung dieser Frage wurde dem einen Hunde per os die als wirksam erprobte Menge Quassiin gegeben. Die Resorption in der Dünndarmschlinge blieb hiedurch unbeeinflusst. Ebenso die Sekretion. Die Wirkung muss daher lokal sein.

Resorptionsversuch, bei dem zugleich Quassiin sulf. per os gegeben wurde.

Hund IV. — Eingeführt 50 c.c. 1 % Traubenzuckerlösung mit 0,3 % CO_3Na_2.

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %	ClNa-Ausscheidung
6. VI. 1899	Quassiin sulf. in die Fistel 0,03 %	0,2191	43,82	—
8. VI.		0,2327	46,54	—
10. VI.		0,2777	55,54	—
12. VI.		0,2179	43,58	0,0436
14. VI.		0,1422	28,44	0,0612
16. VI.		0,2293	45,86	0,0442
18. VI.	Quassiin per os 0,03 %	0,2138	42,76	0,0428
20. VI.		0,2116	42,32	0,0452

Ferner wurden Versuche angestellt um zu sehen, welche Zeit verstreichen muss, bis diese Nachwirkung der Bittermittel auftritt. Es wurde je 24 Stunden vor dem Resorptionsversuche Brunnenwasser resp. das Bittermittel in die Dünndarmschlinge eingeführt; auch bei dieser Versuchsanordnung war die Wirkung da.

Resorptionsversuch mit Quassiin sulfuric.

Hund V. — Der Resorption von 1 % Traubenzucker und 0,3 % CO_3Na_2 ging jedesmal 24 Stunden voraus ein Einlauf von 50 c.c. Brunnenwasser (resp. Brunnenwasser mit 0,03 Quassiin); nach 1/4 Stunde wurde Brunnenwasser (resp. Quassiin) mit 200 c.c. Brunnenwasser von 40° C. ausgespült.

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %
23. VIII. 1899		0,3162	63,24
25. VIII.		0,3141	62,82
27. VIII.	Quassiin sulfuric. 0,03 %	0,3464	69,28

Aber auch schon nach einer Stunde war die Wirkung des Bittermittels zu konstatieren.

Resorptionsversuch mit Quassiin sulfuric.

Hund III. — Versuch wie vorher; nur dass statt 24 h., 1 h. vorher Brunnenwasser

Nach Fertigstellung dieser Arbeit fand ich eine Abhandlung von REICHMANN (1) über die Wirkung der Bittermittel auf den Magen, deren Ergebnisse mit den meinen eine gewisse Aehnlichkeit haben. Es wies für die bitteren Infuse nach, dass sie mit den Speisen zugleich aufgenommen die Magenverdauung beeinträchtigen, während sie die Sekretion nicht beeinflussen. Werden sie aber bei nüchternem Magen eingenommen, so wird, nachdem das Mittel aus dem Magen verschwunden ist, die Sekretion des Magensaftes erhöht.

Zeigen nun andere Mittel, wie ätherische Oele, scharfe Gewürze, von denen VON SCANZONI (2) in gewissen Konzentrationen einen fördernden Einfluss auf die Resorption des Traubenzuckers nachgewiesen hat, ebenfalls diese nachhaltende Wirkung?

Ich verwandte zuerst Zimmtöl, 3 Tropfen auf 100 c.c. Lösung. Es zeigte sich, dass die Resorption vermindert wurde, dagegen die Sekretion anstieg. Dieses Absinken der Resorption ist durch die zu grosse Menge des zugesetzten Zimmtöls verursacht, worauf schon VON SCANZONI hinwies.

Resorptionversuch mit Zimmtöl.

Hund V. — Eingeführt wurden 50 c.c. der 1 % Traubenzuckerlösung mit 0,3 % CO_3Na_2.

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %.	ClNa-Ausscheidung
22. V. 1899		0,2796	55,92	0,0509
24. V.	Zimmtöl (3 Tr. : 100)	0,2033	40,66	0,0621
26. V.		0,2242	44,84	0,0572
28. V.		ca. 0,265	ca. 53	0,0539

Kleine Gaben Zimmtöl führten zu der erwarteten Steigerung der Traubenzuckerresorption. Dieselbe betrug 5 % — von 62 % auf 67 %. Sie hielt aber nicht an.

Im folgenden Versuche nach 2 Tagen Pause war die Resorption wieder normal — 61 %.

Resorptionsversuch mit Zimmtöl.

Hund V. — Eingeführt wurden 50 c.c. der 1 % Traubenzuckerlösung mit 0,3 % CO_3Na_2.

---

(1) Zeitschr. für klin. Med., Bd. 14, 1888.

(2) Zeitschr. für Biologie. Bd. 32, p. 361.

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %.	ClNa-Ausscheidung
3. VI. 1899		0,3102	62,04	0,0542
5. VI.	Zimmtöl (1 Tr. : 500)	0,3141	62,82	0,0538
7. VI.		0,3376	67,52	0,0552
9. VI.		0,3056	61,12	0,0558

Endlich wurden auch mit Chininum sulfuricum, einem Körper, der seinem Geschmacke nach auch den Bittermitteln beizuzählen wäre, Versuche angestellt. Der bittere Geschmack des Chinins steht aber dem der eigentlichen Bittermittel weit nach.

Die Versuche ergaben eine Steigerung der Resortion wie man sie bei ätherischen Oelen und scharfen Gewürzen findet — keine nachwirkende Resorptionserhöhung. Die einmal der Eingabe des Chinins nachfolgende Resorptionsverminderung scheint zufällig zu sein.

Resorptionsversuch mit Chininum sulfuricum.

Hund IV. — Eingeführt wurden 40 c.c. der 1 % Traubenzuckerlösung mit 0,3 % CO_3Na_2.

Datum	Bemerkungen	Resorbierter Zucker in gr.	Resorbierter Zucker in %.
24. II. 1900		0,1943	48,58
26. II.		0,1991	49,77
28. II.		0,2026	50,65
2. III.	Chininum sulfuricum 0,1 %	0,3146	78,65
4. III.		0,2013	50,33
6. III.	Chininum sulfuricum 0,2 %	0,2730	68,25
8. III.		0,1629	40,73
10. III.		0,1838	45,95
12. III.	Chininum sulfuricum 0,5 %	0,2509	62,73
14. III.		0,2074	51,84

Es wäre vom grösstem Interesse dieselben Verhältnisse auch für die Eiweissresorption nachzuweisen. Hiebei wären die Proteine zu wählen, die den Darm am wenigsten reizen und das sind nach früheren Untersuchung Hühnereiweiss und das Natriumsalz des Caseineiweisses, die Nutrose. Die Versuche waren aber nicht möglich, da die normalen Schwankungen der Resorption hiehei viel zu bedeutend ausfielen. Dieselben sind bedingt durch die Notwendigkeit des langes Verweilens der Lösung im Darm und die damit verbundene Beunruhigung des Tieres, dann aber auch durch die infolge der grossen Menge Spülflüssigkeit verursachten Reizung.

Eine Erklärung dieser Wirkung der Bittermittel ist mir nicht möglich. Sehr auffallend ist, dass diese Erscheinung nur an Hunden mit frisch angelegten Fisteln auftritt. Sobald mit denselben mehrere Versuchsreihen angestellt waren, blieben sie aus. Es macht den Eindruck, als wenn bestimmte Gewebselemente dieselben bedingten, die mit der allmählich fortschreitenden Atrophie eines solch ausgeschaltenen Darmstückes zu Grunde gingen. Es könnte hiedurch die eventuelle Annahme SCHMIEDEBERG's gestützt werden, dass die Bitterstoffe auf gewisse in der Magenwandung eingebettete, vielleicht nutritiven Zwecken dienende Nervenelemente einen analogen Einfluss haben wie auf die Geschmacksnerven.

Es ergaben sich also aus dieser Arbeit folgende Punkte :

1. Bittermittel, Zuckerlösungen zugesetzt, verändern die Resorptionsfähigkeit des Darmes nicht sogleich. Auch üben dieselben meist keinen sofort einsetzenden Einfluss auf die Sekretion aus.

2. Dagegen wird Resorption und Sekretion gesteigert, wenn die Bittermittel 1 Stunde vor dem Resorptionsversuche in den Dünndarm gelangen.

3. Diese Erhöhung von Resorption und Sekretion kann bis zum 4. Tage anhalten.

4. Die Wirkung der Bittermittel ist eine lokale.

5. Sie scheint eine spezifische zu sein.

München, März 1902.

Versuch einer physikalischen Biologie mit besondrer Berücksichtigung der Giftwirkung und des Giftschutzes

VON

Dr MED. WALTHER FÜNFSTÜCK,

4. Arzt der Provinzial-Irrenanstalt zu Freiburg in Schlesien.

(Fortsetzung, cfr. p. 25.)

Es soll jetzt untersucht werden, welchen Einfluss die Persistenzzeit der Radicale der Giftfestigkeit 1. Art (oder allgemein ausgedrückt der Partialmechanismen einer Gewohnheit) besitzt. Wären dieselben unbegrenzt, auch ohne functionellen Gebrauch, stabil und beziehungslos, so wären die z. T. erheblichen Abstinenzerscheinungen rätselhaft. In Wirklichkeit werden sie aber mindestens zum Teil nicht unbegrenzt lange unverändert bleiben, sei es, dass sie wegen Mangels an absoluter Specificität andre productive Functionen übernehmen, oder provisorisch oder definitiv geschlossen werden, sei es, dass sie durch Einwirkung der nächsten Umgebung zur Auflösung, zum Zerfall und zur Rückkehr in die Hauptformel kommen. Die im Verlaufe einer Giftgewohnheit oder andern Gewohnheit liegenden Intervalle werden aber vielleicht einen entscheidenden Einfluss haben auf die Auslese der Gewohnheitsradicale nach der Zeit ihrer intacten Persistenz. Jedes Intervall von bestimmter Dauer würde alle fertigen oder in der Bildung begriffenen Radicale von entsprechend geringerer Beständigkeit zum Verschwinden oder zur Rückbildung bringen und es würden dadurch in der nächsten Functionsserie

Tagen geben, bald jede Dosis jeweils am übernächsten, 3., 4., u. s. f. Tage. Am Ende dieser *n* Dosen könnte man die bei den einzelnen Gliedern der Reihe auftretenden Realterationen vergleichen und nach einem mehr weniger langen Intervalle nun durch Einführung neuer gleicher oder höherer Dosen die neu hinzukommenden Alterationen vergleichen und zusehen, ob wirklich bei den letzten Gliedern der Reihe durch Auswahl der beständigsten Radicale die Realterationen nach der *n*ten Dosis und die nach Beendigung des Abstinenzintervalles neu auftretenden Alterationen weit geringer sind, als bei den ersten Gliedern der Reihe. Bei Richtigkeit obiger Annahme würde aber die Grösse der Realterationen der Grösse der neuen Alterationen einigermassen entsprechen müssen.

Andrerseits würden schnell aufeinander folgende Giftschläge eine Auslese derjenigen Radicale bewirken, welche die schnellste Function, speciell den schnellsten Ersatz der Antienergie besitzen. Zum Nachweis eines derartigen Verhaltens könnte man in einer der obigen ähnlichen Versuchsreihe die Giftdosen bei den einzelnen Gliedern bald mehr, bald weniger zusammendrängen und am Ende der Serien die bei einer erheblich grösseren Dosis auftretenden Alterationen vergleichen.

Die Radicale schnellster Function werden aber nicht durchweg mit den beständigsten Radicalen identisch sein. Radicale mit kurzer Bildungszeit werden wohl stets bevorzugt werden. Die Bildungszeit der Radicale könnte aber von besonders grossem Einflusse dann sein, wenn sie in bestimmten Beziehungen zu der Schnelligkeit ihrer Function oder zu ihrer Beständigkeit stände.

Wir sehen mithin, dass in dubio für eine zu erzielende Giftgewohnheit 1. Art und vielleicht für alle synergetischen (und auch diaergetischen, s. u.) Gewohnheiten 1. Art alternierende Serien und Intervalle die günstigste Auswahl der Radicale bewirken und somit ein Gewöhnungsoptimum darstellen würden.

In der That erwerben wir ja auch die meisten unserer Gewohnheiten und Uebungen auf diese Weise. Die subjectiven und objectiven Ermüdungs- und Alterationserscheinungen würden aber darnach als an sich sehr

schnellerer Function, und bei Gewöhnung mit Intervallen die beständigeren Mechanismen eine Auslese erfahren.

Auch das Verhältnis der Zahl der Radicale zur Höhe der Giftdosen bei verschiedenen fertigen Giftgewohnheiten derselben Giftart, aber von verschiedener Giftgrösse wird einer annähernden Schätzung zugänglich sein, indem man allmählich in arithmetischer Progression die Giftdosen steigen lässt, jede Steigerung vor einer neuen Zulage jeweils bis ins Gleichgewicht verfolgt und dann die Alterationsunterschiede vergleicht. Die Zahl der Radicale wird nicht in demselben Verhältnisse zunehmen, wie die Giftgrössen, da selbst bei plötzlicher Giftzufuhr eine allmähliche Verteilung des Giftes im Organismus erfolgt und damit den bereits fertigen Radicalen Gelegenheit zu verhältnismässig längerer und grösserer Umsetzung gegeben ist; da vielleicht ferner die bereits bestehenden Radicale immer noch functionstüchtiger werden, und da eventuell allmählich immer schwerer angreifbare Antienergie engagiert wird. Doch werden die daraus folgenden Zahlenverhältnisse der Radicale nicht ohne weiteres in den Alterationen zum Ausdruck kommen, da bei verschiedenen, sowohl mit gleicher oder gleichverwandter als auch mit schwerer angreifbarer Antienergie erfolgenden Synergismen wegen der jeweils verschiedenen Verbindungen der Antienergie die Alterationsgrössen sehr verschieden sein können. Man wird deshalb diese Steigerungsversuche sehr lange und weit ausdehnen müssen, um vorübergehende Schwankungen in der Alterationskurve erkennen zu können und wird ferner in verschiedenen Versuchen die Anfangsdosen und die späteren Giftzulagen verschieden gross wählen, bei demselben Versuch aber natürlich immer dieselbe Giftzulage nehmen müssen. Durch genaue Vergleichung und Beurteilung der verschiedenen Alterationskurven wird man dann die einzelnen erwähnten Einflüsse deutlicher erkennen können, da dieselben sich bei verschiedenem Giftquerschnitt, verschiedener Giftsteigerung und verschiedener Dauer der Gewöhnung z. T. in jeweils verschiedener, z. T. in stets gleicher Weise äussern würden, und man wird dadurch auch das Verhältnis der Radicalzahlen zu den Giftquerschnitten einigermassen abschätzen können. Die Curve einer bestimmten Giftart, -menge und

nunmehrigen Alterationen werden dann vielleicht im ersten Falle geringer sein, vorausgesetzt, dass durch die plötzliche Gifteinfuhr die Constitution des Tieres nicht gelitten hat.

In ähnlicher Weise wäre zu untersuchen, welcher Bruchteil einer Giftmenge nach Erzielung einer bestimmten Giftgewohnheit notwendig dauernd, resp. welcher Teil in bestimmten Intervallen zugeführt werden muss, um ein Schwinden (resp. eine Dislocation, s. u.) der Radicale zu verhindern, um also zu verhindern, dass bei einer späteren Zufuhr der früheren, altgewohnten Giftmenge Alterationen auftreten, indem man nach Erzielung einer bestimmten Giftgewohnheit bei einer Reihe gleicher Tiere nun während eines längeren Zeitraumes bei dem 1. Tiere gar kein Gift einführt, bei den folgenden Gliedern der Reihe jeweils grössere Dosen dauernd resp. intermittierend giebt, und am Ende des Zeitraumes die eventuellen, bei der altgewohnten Dosis auftretenden Alterationen vergleicht.

Vielleicht wird auch die Beständigkeit der Gewohnheiten verschiedener Grösse sehr verschieden sein dann, wenn verschiedene Zellen, oder bei radiärem Bau der Zellen deren verschiedene Sectoren bald gleichmässig, bald ungleichmässig vom Gifte ergriffen sind. Bei ungleichmässigem Ergriffensein werden vielleicht durch gegenseitige Beeinflussung der Zellen resp. der Zellsectoren Gleichgewichtsstörungen und -schwankungen entstehen und zwar bald in der Richtung einer restitutio ad integrum, bald in der einer solchen entgegengesetzten, oder es könnten auch dauernde neue Gleichgewichts- oder Immunitätsverhältnisse oder dauernde Synergismen hinzutreten. Ein gleichmässiges Ergriffensein der Zellen wird eine restitutio ad integrum viel schwerer eintreten lassen, als ein ungleichmässiges; es wird vielleicht ein Optimum quoad consuetudinem darstellen, aber kein absolutes Optimum. In der eventuellen Möglichkeit einer Restitution bei ungleichem Ergriffensein der Zellen durch deren Beziehungen unter einander würde aber auch ein Vorteil der Vielzelligkeit gegenüber den Einzelligen liegen. Durch derartige Differenzen in der Art der Verteilung der Radicale könnten aber auch Differenzen in ihrem Bau und ihrer Functionsfähigkeit entstehen.

Auch auf dem Gebiete der productiven Functionen des Nervensystems werden die Beziehungen von entwickelten und unentwickelten, sonst aber gleichartigen Partialmechanismen und Zellen zu einander eine Rolle spielen. Es wird sich z. B. eine vollendete Uebung eines Fingers viel schwerer erzielen und erhalten lassen, als eine Uebung aller Finger.

Es sollen jetzt die Beziehungen verschiedener Gewohnheiten untereinander untersucht werden. Verschiedene Gewohnheiten können sich gegenseitig begünstigen, oder beeinträchtigen resp. ausschliessen oder ganz unbeeinflusst lassen. Im ersten und zweiten Falle können sie sich ausserdem gegenseitig vertreten. Man wird im besonderen zu unterscheiden haben einen Einfluss früherer Gewohnheiten und Gewöhnungen auf spätere, einen solchen späterer auf frühere und einen einseitigen oder wechselseitigen Einfluss zweier oder mehrerer gleichzeitiger Gewöhnungen oder gleichzeitig gebrauchter Gewohnheiten. Es können also zwischen 2 Gewohnheiten einseitige und wechselseitige, gleichzeitige und ungleichzeitige Beziehungen bestehen.

Die zugehörigen Versuche könnte man so anstellen, dass man immer neue, bald kurze, bald lange Reihen von chemischen (und auch andern) Gewohnheiten in jeweils neuer Zusammensetzung und Reihenfolge sich voll entwickeln lässt und dann zusieht, von welcher Art und Ausdehnung die gegenseitigen oder einseitigen Einflüsse sind. Ferner könnte man mehr weniger unvollständige Gewöhnungen auf einander folgen lassen, oder 2 und mehr Gewöhnungen zu gleicher Zeit beginnen, oder im Verlaufe einer 1. Gewöhnung eine 2., und darauf eine 3. superponieren, oder Zeiten und Werte vollentwickelter Gewohnheiten mit solchen von späteren Gewöhnungen in gesetzmässiger Weise combinieren, oder Serien einer 1. Gewöhnung auf Serien oder Intervalle einer 2. Gewöhnung superponieren, u. dergl. Combinationen mehr.

Im Anschluss an die früheren Wahrscheinlichkeitsannahmen könnten derartige Beziehungen zweier Gewohnheiten einmal darauf beruhen, dass die 2. Gewohnheit die Radicale (Partialmechanismen) der ersten benutzt und zweitens darauf, dass die Entwicklung der 2. Gewohnheit räumlich dicht neben der ersten stattfindet. Für letztere Annahme spricht die Wahrscheinlichkeit, dass durch die Differenzierung einer Gewohnheitsgruppe oder Productionsgruppe (so sollen in Zukunft Radical und Antienergie zusammen genannt werden) die Ausbildung einer chemisch conträren und complementären 2. Gewohnheitsgruppe in der Nachbarschaft erleichtert werden könnte, d. h. dass unter und aus den dem 1. Radical und der 1. Antienergie benachbarten Energien sich ein chemisch verwandtes (nicht ähnliches) 2. Radical und eine verwandte 2. Antienergie unter dem Einflusse eines zugehörigen 2. Synergeticons leichter differenzieren könnten, als an irgend einem andern Orte, wo selbst unter sonst gleich günstigen Bedingungen doch der differenzierende Einfluss von seiten der 1. Productionsgruppe fehlt. Es würde in einem solchen Falle auch eine

gewisse Gegensätzlichkeit der beiden Synergetica vorhanden sein müssen. Ferner spricht für diese Annahme die Thatsache, dass bei psychischen Productionen durchweg das Contrarium eine so grosse, wesentliche Bedeutung besitzt, dass der Gedanke an eine räumliche Verknüpfung nahe gelegt wird. Ferner wird, wenn in einem Organismus Radicale einer bestimmten Art ausgebildet sind, in dubio die nächste Nachbarschaft der Radicale für Bildung von neuen Radicalen ebenderselben Art bei eventueller Steigerung der Gewohnheit weniger in Betracht kommen, als irgend ein andrer Ort, weil jedes Radical die Ansammlung des Synergeticon in seiner nächsten Umgebung durch successive Productbildung verhindern, also das Material für eine neue Radicalbildung absorbieren wird. Radicale derselben Art würden sich also gegenseitig bis zu einer gewissen Entfernung ebenso ausschliessen, wie die einzelnen Blutgefässcapillaren, Drüseneinstülpungen, die Gefässbündel der Pflanze u. s. w. Die Nachbarschaft eines Radicals käme also nur für Bildung andersartiger Radicale in Betracht. Dagegen könnte die Umgebung eines sich entwickelnden Radicals, sobald sie am status nascendi (s. u.) desselben participiert, als locus minoris resistentiae eine Prädilectionsstelle für die Entwicklung von andersartigen und gegensätzlichen Radicalen abgeben. Möglicherweise könnte eine derartige Beeinflussung der Nachbarschaft auch durch die Function eines bereits stabilisierten Radicals (einer Productionsgruppe) stattfinden. Ferner spricht für die Annahme von der räumlichen Vereinigung chemisch complementärer Radicale die Thatsache, dass die Fermente sich so schwer isolieren lassen, dass neben den hauptsächlichen Productionen in geringerem Masse fast immer die Bildung von sehr differenten Nebenproducten einhergeht, die mit der sonstigen Specificität der Fermente unvereinbar erscheint. (Siehe vor allem auch später die diaergetischen complementären Gleichgewichtspaare 1. Art.)

Wie es nun zu einem psychischen Begriff oft verschiedene ungleichartige Gegensätze giebt, so könnte auch eine somatische Productionsgruppe nicht nur von solchen complementären sive conträren Gruppen umlagert sein, die unter sich gleichartig sind, sondern auch von ungleichartigen. Es könnte so zwischen 2 oder mehr verschiedenen Gewohnheitsgruppen zu einem stabilen oder mehr weniger labilen Gleichgewichtszustande kommen, sodass die Bildung der späteren Gruppen bis zur Höhe des Gleichgewichtszustandes erleichtert sein könnte, dass dann ferner die einzelnen Gruppen auch ohne Function persistenter sein könnten, als in isoliertem Zustande, dass sich dann vielleicht auch die einzelnen Gruppen in ihrer Function gegenseitig irgendwie beeinflussen.

Dagegen würde ein bestimmtes Radical je nach dem Grade seiner Specificität nur von unter sich gleichen oder ähnlichen resp. stärkeren Antienergieen und eine bestimmte Antienergie nur von unter sich gleichen oder ähnlichen resp. stärkeren Synergetica benutzt werden können. Bei gleichzeitiger Einwirkung würden sich aber diese Antienergieen und Synergetica gegenseitig ausschliessen. Man könnte also sagen : « Les semblables se remplacent ou se repoussent, les extrêmes se touchent. » Doch würde sich diese Gegensätzlichkeit zunächst nur auf die chemische Verwandtschaft der Productionsgruppen und Synergetica untereinander beziehen, nicht auf die Function ; und die zweckmässigste Gegensätzlichkeit wird vielleicht nicht immer eine äusserste sein und bei der Natur der biologischen Moleküle auch nicht immer sein können, sondern oft nur eine mittlere. Sobald aber 2 benachbarte Productionsgruppen je ein funktionelles Optimum bilden würden, würden sie vor den Concurrenten eine Auslese erfahren. Bei der directen Vererbung von derartigen Gruppen in Samen- und Eizelle und bei der Zellteilung könnten solche Gruppencombinationen als besonders zweckmässig ebenfalls zur Auslese kommen.

Auf psychischem Gebiete würde diese Gegensätzlichkeit wohl dadurch eine höhere Bedeutung erlangen, dass den psychischen Begriffen und Vorstellungen wahrscheinlich physikalische Typen bis zu einem gewissen Grade entsprechen (s. später.).

Bei Anstellung der zugehörigen Versuche würde man sich natürlich nicht mit der Gegensätzlichkeit der Gifte allein begnügen dürfen, um die Ausbildung der zweiten Productionsgruppe neben der ersten anzunehmen.

Wenn eine Giftmenge durch vorangehende Gewöhnung an eine æquivalente, andersartige Giftmenge ohne jede Alteration ertragen wird, so ist überhaupt die Benutzung derselben Gruppen sehr wahrscheinlich. Für den Fall, dass während der späteren Gewöhnung an die æquivalente Menge der 2. Giftart zwar noch deutliche Alterationen auftreten, aber geringere, als ohne die 1. Gewöhnung, würde man als Erkennungszeichen die gleichzeitige Function der 1. Gewohnheit herbeizuziehen haben, da natürlich bei Benutzung derselben Productionsgruppe die gewohnte Giftmenge der 1. Gewohnheit plus der æquivalenten, gewohnten Giftmenge der 2. Gewohnheit etwa so wirken müssten wie das Doppelte der æquivalenten Giftmengen, also von neuem Alterationen verursachen müssten, die dann je nachdem mehr der einen oder der andern Giftart entsprechen könnten. Durch einen besondern Versuch wäre festzustellen, ob die Gruppen noch für die 1. Gewohnheit functionsfähig sind.

æquivalente Giftmengen gegenseitig (oder auch nur einseitig, s. u.) begünstigen würden, würden bei Ausbildung von Nachbargruppen die sich begünstigenden Giftmengen kaum je æquivalent sein, da eine primäre Gruppe mehreren secundären Gruppen die Möglichkeit einer Anlagerung und Differenzierung gewähren kann.

Es würden also z. B. bei Erleichterung der 2. Gewohnheit durch Benutzung und eventuelle Umformung derselben Gruppen nach Ueberschreiten der der 1. Giftmenge æquivalenten 2. Giftmenge Alterationen auftreten, die so gross sein würden, als ob nur Gewöhnung an die betreffende Menge der 2. Giftart vorausgegangen wäre. Dagegen würde bei der Bildung von Nachbargruppen die Begünstigung der 2. Gewohnheit bis weit über die aequivalente Menge hinausgehen können. Umgekehrt würde dann, wenn man diese 2. Gewohnheit zuerst hervorruft und nach ihr die 1. Gewohnheit, nun die Begünstigung dieser bis über die æquivalente Menge hinaus gehen.

Ferner würden bei Bildung von Nachbargruppen bis zur Höhe eines Gleichgewichtszustandes zwar abgekürzte, aber immerhin typische Alterationskurven entstehen müssen. Endlich würde eine wechselseitige Erleichterung oder Veränderung der beiderseitigen Functionen mehr auf Nachbargruppen schliessen lassen, während einer einseitigen Aenderung der 1. Function durch die zweite wahrscheinlicher eine Benutzung derselben Gruppen verbunden mit deren Umgewöhnung entsprechen würde.

Man wird vielleicht feststellen können, in welchem Verhältnisse die Zahlen der Productionsgruppen verschiedener Gewohnheiten, von denen jede mindestens von einer andern begünstigt wird und keine die Gruppen einer andern benutzt, zu einander stehen, indem man die Reihenfolge der Gewohnheiten, die Giftmengen u. s. w. in jeder Weise in Reihenversuchen wechseln lässt.

Man könnte vielleicht für derartige Gewohnheiten eine Art von Strukturformeln aufstellen, welche die Art und Zahl der Combinationen veranschaulichen würden.

Diese Ueberlegungen sind mit der Molekularhypothese gut vereinbar, aber von ihr unabhängig; sie sind auch von der Radicalhypothese grösstenteils abtrennbar. Man würde die zugehörigen äusserst schwierigen Untersuchungen nicht ganz von der Hand weisen können, weil man durch sie neue therapeutische Directiven gewinnen könnte, weil man dadurch eventuell lernen könnte, durch Adjuvantia im wahren Sinne des Wortes indicierte Gewöhnungen an Medicamente zu unterstützen oder möglich

zu machen oder normale biologische Productionen zu verstärken, weil man ferner auf diesem Wege Vorgänge genau kennen lernen könnte, die auch bei den productiven Gehirnfunctionen vorkommen, und weil man für etwaige zweckmässige Combinierungen von Gewohnheiten jeder Art bei Mensch, Tier und Pflanze wichtige allgemeingültige Anhaltspuncte gewinnen könnte. Endlich könnte man vielleicht auf diesem Wege zum 1. Male die räumliche Differenzierung chemischer Energie mit Sicherheit nachweisen.

Einfacher werden diese Versuche an Einzelligen oder einfach gebauten Tieren und Pflanzen sein. Doch werden wegen der allmählichen Auslese der Radicale im vielzelligen Körper und wegen der Gleichgewichts- beziehungen der Zellen untereinander die Verhältnisse auch bei den am höchsten stehenden Organismen relativ einfache sein.

Wenden wir uns jetzt zur Besprechung der Ausdehnung der Function der einzelnen Productionsradicale resp.-gruppen. Wären Radical, Antienergie und Synergeticon stets einfache chemische Körper, so würde jedes Synergeticon mit stärkrer chemischer Affinität zur Antienergie, als das Radical besitzt, mit dieser ein Product bilden können und es würden sich viele Antienergieen an ein Radical anlagern können. Es würde die Stellung in der chemischen Verwandtschaftsreihe allein entscheidend sein, es würden jeweils nur alle die Chemikalien, die schwächer sind, als das Radical (resp. als die bereits angelagerte Antienergie), von der Production (resp. von der Anlagerung an das Radical als Antienergie) ausgeschlossen sein; derartige Radicale und Antienergieen würden also dann Universal-radicale und -antienergieen darstellen und eine specifische Function würde unmöglich sein.

Nun ist aber bei hochcomplicierten chemischen Körpern, wie den Fermenten, eine äusserst specifische Function nachgewiesen. Schon durch eine höhere Valenz mit Bildung von Seitenketten wird der Kreis der anlagerungsfähigen Energieteilchen (Atome) ein etwas engerer werden. Doch wird auch dadurch schwerlich eine völlige Specificität entstehen können. Wohl erst durch eine Mehrzahl von Beziehungen zwischen 2 chemischen Körpern, durch eine Mehrzahl von Brenn- oder Berührungs-

dierender Puncte eines 2. ähnlich constituierten Moleküls aufgeschlossen und bindungsfähig gemacht werden. Die Ermöglichung ungestörter specifischer Productionen würde also auch einen Grund für die Compliciertheit biologischer Moleküle bilden.

Es könnte nun bemerkenswert erscheinen, dass viele solche Moleküle so enorm compliciert gebaut sind, und dass andrerseits doch die Zahl der als Componenten (Atome) benutzten verschiedenen chemischen Energiearten verhältnismässig so überaus gering ist. Diese Erscheinung könnte aber wiederum den Gedanken nahelegen, dass nicht ein unendlich mannigfaltiger Bau des Moleküls an sich das Notwendige und Zweckmässige ist, sondern dass es nur darauf ankommt, auf einfachste Weise eine ausreichend grosse Zahl von Berührungspuncten zu schaffen, und dieser Zweck würde bereits erreicht werden, wenn von wenigen verschiedenartigen, aber je in der Mehrzahl befindlichen Energieteilchen (Atomen) vielatomige Moleküle gebildet werden.

Losgetrennt von der Molekularhypothese würde für diese Verhältnisse der Ausdruck gelten können : Ausschliessliche Beziehungen zwischen 2 Chemikalien sind nur möglich, wenn beide Energiecomplexe darstellen, wenn sie nur durch Angriff mehrerer Beziehungen umsatzfähig werden und die beiderseitigen Beziehungen sich correspondieren, ohne dass die sonstigen differenten Componenten der Chemikalien an sich eine wesentliche Bedeutung für die Specificität hätten.

Gerade diese Ueberlegungen würden aber dafür sprechen, dass die einzelnen Energieteilchen eine räumlich differente Verteilung haben, denn sonst hätten ja derartige Compositionen keinen ersichtlichen Zweck. Je nach Art und Zahl der Beziehungspuncte würde man eine ganze Reihe von Graden von Specificität unterscheiden können.

Der Grad der Specificität zwischen Radical und Antienergie wird aber nicht notwendig derselbe sein, wie der zwischen Antienergie und Synergeticon. Bei teilweiser Specificität könnten von einem Radical verschiedene Antienergieen und von einer Antienergie verschiedene Synergetica angelagert werden, sodass also z. B. die durch « mehr als 100 Receptorentypen » (EHRLICH) repräsentierte grosse Beziehungsfähigkeit der Blutkörperchen auf einer geringeren Zahl von Antienergien und auf noch weniger Radicalen beruhen könnte, (ganz abgesehen von der Möglichkeit einer kettenweisen Hintereinanderlagerung der Synergetica). Hochspecifische Productionsgruppen würden aber entweder ungestört functionsfähig erhalten bleiben, oder nur eine völlige Zerstörung der Moleküle erfahren können und es würde so verhindert werden, dass

derartige Gruppen resp. Radicale, die um den Preis von langdauernden Alterationen und Gewöhnungen erworben sind, durch Ansatz fremder Synergetica resp. fremder Antienergieen entweder unzweckmässige Productionen leisten oder durch Bildung eines dauernden chemischen Gleichgewichtes geschlossen werden.

Obiges legt aber den Gedanken nahe, dass bei hochspecifischen Productionen, speciell bei Fermentprocessen, die Trennung des Productes vom Radical nicht immer eine spontane, durch chemische Unverträglichkeit zwischen Radical und Synergeticon bedingte ist, sondern vielleicht in vielen Fällen dadurch bewirkt oder beschleunigt wird, dass die Antienergie zum Radical eine stärkere Affinität besitzt, als das Product, und daher dieses verdrängt. Dafür spricht, dass bei Fermentprocessen immer ein Teil des Substrates (der Antienergie) unverwandelt bleibt, und dass der Partialdruck des Productes nicht ohne Bedeutung ist. Das Verhältnis der Partialdrucke von Substrat und Product in der Lösung bei Stillstand der Umsetzung würde einen Schluss auf den Grad der beiderseitigen Affinitäten zum Radical zulassen. In Fällen, wo die Differenz der Affinitäten sehr erheblich erscheint, wird man eine spontane Trennung des Radicals vom Produkt trotz der Compliciertheit der Moleküle als möglich annehmen können. Je geringer die Affinitätsunterschiede sind, um so langsamer würde die Umsetzung verlaufen. (Der Hauptgrund für die Langsamkeit fermentativer Umsetzungen würde natürlich der sein, dass durch wenige Fermentmoleküle eine viel grössere Zahl von Substratmolekülen successive in eine wirksame Uebergangsverbindung verwandelt werden muss. s. o.) Wenn aber die Geschwindigkeit einer bestimmten fermentativen Umsetzung mit Ansammlung des Productes allmählich geringer wird, ohne dass sich der Concentrationsgrad der Lösung durch Aenderung der Gesammtzahl der Moleküle ändert, so würde in diesem Falle eine gewisse Affinität des Radicals zum Product und eine Verdrängung des letzteren durch die Antienergie als sicher anzunehmen sein. Eine Aenderung der Gesammtzahl der Moleküle der Lösung könnte ihrerseits die Umsetzung sowohl verlangsamen, als beschleunigen.

Es wäre wohl möglich, dass viele Synergetica im Reagenzglase nur deshalb dauernd an Blutkörperchen, Bacterien, Körperzellen resp. -zellteile gebunden bleiben, weil das aus ihnen und der jeweilig ergriffenen Antienergie gebildete Product aus Mangel an concurrierender frischer Antienergie am Radicale haften bleibt und dass eine Lostrennung des Productes erfolgt, sobald in vivo oder künstlich im Reagenzglase frische Antienergie dem betreffenden Radical zugeführt wird.

Wir sehen also, dass im Falle einer Affinität zwischen Radical und Product die Giftfestigkeit 1. Art oder productive (synergetische) Reactionsfestigkeit 1. Art eine eigenartige Form annehmen würde. Sie würde nicht mehr in complementärem Gegensatze stehen zur vorübergehenden Immunität 1. Art, sondern in einem gewissen Gegensatze zur Immunität 2. Art, weil eben das Synergeticon dauernd an Ort und Stelle verharrt, falls keine passende Antienergie das Product verdrängt. Doch würde dieser modificierte Typus der Giftfestigkeit 1. Art für einen Giftschutz ebenso zweckmässig sein können, wie der Haupttypus derselben, da eben in beiden Fällen eine der Giftmenge æquivalente Menge Antienergie verbraucht wird.

Für den sehr wohl möglichen Fall, dass das Gift als Antienergie sich an ein Radical anlagert, von diesem eventuell dissociiert wird und darauf ein Synergeticon von seiten des Organismus sich mit ihm (dem Gift) zum Product vereinigt, würde insofern ein Unterschied zwischen beiden Typen bestehen, als im Falle spontaner Trennung zwischen Product und Radical dieses für Aufnahme neuen Giftes frei ist, während im andern Falle ein neues Giftmolekül erst die concurrierende Affinität des Productes zu überwinden hätte, wenn es nicht neue Bahnen einschlagen, d. h. neue Radicale ausschleifen soll.

Nach dieser Abschweifung wollen wir nach der Art des Entstehens jener hochspecifischen Moleküle und Productionsgruppen fragen. Präformierte, für die Entwicklung von derartigen Gruppen geeignete Moleküle werden in grosser Auswahl und in principiell unendlicher Menge durch die Thätigkeit andrer Productionsgruppen entstehen können (s. u. directe und indirecte Vererbung). Gerade die unendliche Productionsfähigkeit der Radicale würde die quantitative Discongruenz zwischen Furchungszelle und fertigem Organismus sehr leicht möglich erscheinen lassen. Sobald nun bei einem dauernden Synergismus Moleküle die Rolle der Antienergie und der Paraæquivalente übernehmen, werden sie in einem vorübergehenden resp. dauernden status nascendi erhalten werden, welcher zweckmässige Anlagerungen und Abtrennungen von Energie-

Vor einer Gesammtübersicht über die Productionsradicale sollen noch die Divisionsradicale besprochen werden. Zunächst ist möglich, dass ein Synergeticon sich mit einer Antienergie vereinigt und nun das Product in eine beliebige Anzahl von Bruchstücken zerfällt, die sich alle oder grösstenteils spontan vom Radical trennen, oder z. T. von neuer Antienergie verdrängt werden könnten. Dabei könnte der eine der beiden Factoren des Productes an Atomzahl viel kleiner sein, als der andere, sodass der Vorgang fast als eine Teilung des grösseren Factors erscheint. Ferner ist es auf Grund früherer Darlegungen möglich, dass eine complicierte Antienergie allein durch Bindung an ein Radical so umgelagert wird, dass sie in einzelne Bruchstücke zerfällt, die teils durch neue Antienergie vom Radical abgetrennt werden, teils sich spontan von ihm trennen könnten. Abgesehen davon, dass zur Function eines Divisionsradicals ein Synergeticon nicht durchaus notwendig wäre, würde also ein principieller Unterschied zwischen ihnen und den Productionsradicalen nicht bestehen.

Man würde sich alle Productions- resp. Divisionsradicale in Reihen geordnet denken können, erstens je nach ihrer Bildungszeit, oder ihrer Persistenzzeit oder ihrer Functionszeit; ferner nach dem Grade der Erschwerung oder Erleichterung der Vereinigung von Antienergie und Synergeticon zum Product; ferner nach der Grösse der Affinität des Productes zum Radical; ferner nach dem Grade der Specificität; ebenso nach der Zahl und Art der Paraæquivalente im weiteren Sinne, vor allem nach der Anlagerung complementärer Radicale; und endlich nach dem Grade der Selbständigkeit.

Die Verteilung der Radicale in einem Organismus je nach dem Grade ihrer Eigenschaften wird eine zweckmässige sein. Und diese zweckmässige Verteilung wird zunächst darauf beruhen, dass durch directe und indirecte Vererbung in jede Zelle und jede Organanlage geeignete präformierte Moleküle und z. T. fertige oder fast fertige Productionsgruppen gelangen; diese primären Anlagen werden durch die Anpassungsfähigkeit der einzelnen Moleküle an alle ihre Exsistenz- und Functionsbedingungen weiter entwickelt werden; von ihnen wird sich durch eine natürliche Auslese der besten Radicale nur das Zweckmässigste erhalten und weiterhin wird später indirect durch panenergetische Gleichgewichts- und Immunitätsbeziehungen der Zellen untereinander noch eine weitere Auswahl des Exsistenzfähigsten und eine Uniformierung resp. Differenzierung der Zellen und der Partialmechanismen stattfinden.

die Oberhand gewonnen haben, deren Furchungszelle durch directe Vererbung die zweckmässigsten Radicale erhielt.

Einige bei der Verteilung der Radicale besonders in Betracht kommende Eigenschaften sollen noch genauer besprochen werden; zunächst der Grad der Erleichterung oder Erschwerung der Productbildung. In demselben flüssigen Medium werden sich natürlich nur echte Fermente als Radicale für 2 direct nicht vereinigungsfähige Factoren entwickeln können. Dagegen wird überall da, wo es darauf ankommt, die vielleicht im Blute kreisende Antienergie energisch an einem bestimmten Orte zu fixieren, um sie daselbst mit einem dort befindlichen, oder dort producierten oder von anderswoher dahin diffundierenden Synergeticon zum Product zu vereinigen, Radicale mit starker Affinität vor anderen den Vorzug haben, selbst auf die Gefahr hin, dass die spätere Productbildung der sonst vielleicht direct vereinigungsfähigen Factoren nicht gefördert, oder sogar erschwert wird.

Auch die Verteilung der Radicale nach der Grösse ihrer Affinität zum Product wird mit Auswahl erfolgen. Geschieht die Trennung des Productes spontan, so wird eine unbegrenzte Umsetzung der Antienergie möglich sein. Wird das Product durch neue Antienergie vom Radical verdrängt, so wird die Umsetzung aufhören, sobald die Differenz der Affinitäten durch umgekehrte entsprechende Differenz der Partialdrucke ausgeglichen ist. Doch wird der letztere Fall wegen des raschen Wechsels der biologischen Flüssigkeitsmedien nur selten eintreten.

Erfolgt endlich drittens die Trennung des Productes vom Radical nur durch stärkere Affinität des ersteren zu einem anderen chemischen Körper, z. B. zu einem 2., in der Nähe befindlichen Radical, so könnte eine gewisse Affinität des Productes zum 1. Radical sogar von Vorteil sein, nämlich dann, wenn das 1. Radical nur für den Bedarf des zweiten zu arbeiten hat. Es würde dann das Product des 1. Radicals, das am 2. Radical die Rolle der Antienergie (oder auch des Synergeticon) übernimmt, nicht unnötig verloren gehen, solange das 2. Radical noch mit Antienergie (resp. die 2. Antienergie noch mit Synergeticon) versehen ist. Dieser dritte Fall dürfte unter anderem bei der Function von Reihen hintereinandergeschalteter Radicale ausgedehnte Anwendung finden. Bezüglich der Entwicklung und Erhaltung solcher Reihen wird man neben den andern schon erwähnten, eine Auslese bedingenden Factoren auch daran denken können, dass unter sonst gleichen Zellen diejenigen, deren Radicale functionell überanstrengt werden, von den andern, besser

Optimum der Zelle giebt, sondern auch ein functionelles, und zwar auch hinsichtlich der Function von Partialformeln (Partialmechanismen). Es könnten auf diesem Wege schädliche, z. B. durch Autoantitoxication entstandene Ueberproductionen allmählich beseitigt werden.

Ferner werden in einem Organismus überall da, wo viele verschiedene von aussen kommende, oder im Körper selbst entstehende Chemikalien umgesetzt werden müssen, Radicale und Antienergieen mit möglichst wenig specifischer Function die Oberhand gewinnen, während überall da, wo besonders wichtige Productionen ausschliesslich vorkommen, sich nur specifische Radicale erhalten werden.

Die Zahl der Paraæquivalente eines Radicals wird bei Einwirkung eines chemischen Synergeticon immer beschränkt sein (s. u.), doch wird sie der Stärke der Gift- und Gegengiftstösse einigermassen entsprechen. Speciell aus hochcomplicierten Molekülen wird sich schwerlich eine Metamerie der Paraæquivalente ausbilden.

Die vom vollständigen Radical durch Functionieren eventuell losgetrennten Energieen könnten durch Zufuhr von aussen, oder von seiten der zugehörigen Zelle ersetzt werden. Auf diese Weise würde die Selbständigkeit der Radicale eingeschränkt werden. Dieselben könnten auch insofern abhängig von der zugehörigen Zelle sein, als sie, von ihr losgerissen, durch Umlagerung ihre Functionsfähigkeit verlieren; oder, falls dieses nicht geschieht, werden viele Radicale durch Lostrennung von der Zelle schon deshalb ihre Productionsthätigkeit einstellen müssen, weil sie als ehemalige Glieder einer hintereinander geschalteten Reihe von Productionsradicalen eine passende Antienergie (resp. ein passendes Synergeticon) nicht mehr finden. Die Arbeit der Lysine würde also auch dann eine zweckmässige sein, wenn sie die Radicale des fremden Blutkörperchens oder Bacteriums nicht völlig zerstören, sondern nur aus ihrem Zusammenhange lösen.

Im Verlaufe der normalen ungestörten Individualentwicklung eines bestimmten Radicals werden aber allmähliche, characteristische, ganz gesetzmässige Verschiebungen vieler oder aller Eigenschaften eintreten können. Es wird nicht nur die Functionszeit kürzer und die Persistenzzeit und Selbständigkeit grösser werden können, sondern es wird sich vielleicht auch der Grad der Specificität und der eventuellen Erleichterung der Productbildung, ebenso wie der Grad der Affinität des Productes zum Radical nach allgemeingültigen Regeln ändern. Durch besonders specifische accidentelle Einflüsse während der Gewöhnungszeit eines Radicals werden aber umso erheblichere Schwankungen der Eigenschaften eintreten können.

Man wird nun betonen müssen, dass der Vorgang der Stabilisierung in dem oben mehrfach erwähnten Sinne eigentlich den Productionsradicalen als solchen nicht allein zukommt, sondern zunächst nur in Rücksicht auf ihre etwaige Zugehörigkeit zu einer Zelle. Diese Stabilisierung stellt nur einen zweckmässigen und notwendig erfolgenden neuen Gleichgewichts- resp. Immunitätszustand zwischen Partialformel und den angrenzenden, bezüglichen Zellenergieen dar, hat also mit der Productionsthätigkeit als solcher nichts zu thun. Es kann also ein chemisches Molekül als freies Ferment unendliche Umsetzungen bewirken, das nie als Träger einer solchen Function, d. h. als Radical einem Zellverbande angehört hat und diesem gegenüber stabilisiert wurde, sondern vielleicht als Product andrer Radicale (oder auch eventuell durch künstliche chemische Synthese) entstand. Wenn nun bei derartigen freien Productionsmaschinen auch von einer eigentlichen Stabilisierung und Gewöhnung nicht die Rede sein kann, so wird doch auch bei ihnen eine in gewissen Grenzen liegende Anpassung an die Function nicht unmöglich sein, eben wiederum wegen des Einflusses der Stösse von Antienergie und Synergeticon. Dieser Einfluss würde aber natürlich kaum dann zu Tage treten, wenn die Fermente von allen Beimengungen möglichst abgetrennt kein Material für eine etwaige Umformung zur Verfügung haben. Man würde bei allen Zusätzen, welche eine Fermentfunction steigern oder verändern, nicht ausschliesslich an eine allgemeine Dissociation des Substrates (oder eventuell der Radicale selbst) durch den Zusatz zu denken haben, sondern auch an etwaige zweckmässige Umformung der Fermentmaschine selbst, sowohl im Sinne einer Ausschleifung, als auch einer Modellierung. Auch diese Alternative ist von obigen Anschauungen unabhängig. Man würde, allgemein ausgedrückt, zu unterscheiden haben eine Verbesserung oder Veränderung der Maschine und eine besondere Vorbearbeitung des Materials. Eine Zerlegung beider Vorgänge würde möglich sein deshalb, weil die ersteren Einflüsse mehr specifische, quantitativ unproportionale und persistierende, die letzteren mehr allgemeine und quantitativ correspondierende sein würden.

Derartige freie Fermente finden im Verdauungskanale der höheren

mässigen Alterationen freiere Exsistenz bieten und auch vor allem eine grössere Gewähr für geeignetes Material zu specifischer Anpassung. Falls im vielzelligen Körper productive Zellen eine traumatische Läsion erfahren, so würde ein Untergang der Radicale von Vorteil sein, weil dadurch verhindert würde, dass altgewohnte Umsetzungen mit den Bruchstücken nach unzweckmässigen Stellen übertragen werden.

Specifische, den localen Bedürfnissen angepasste Productionsradicale würden aber den enorm differenten Bau eines vielzelligen Organismus und seine Entwicklung verständlich erscheinen lassen. Nimmt man an, dass jede Zelle, jedes Gewebe, jedes Organ ihre besonderen Handwerker haben, so wird auch ein Ersatz bei Läsionen nicht so wunderbar erscheinen. Als Ergänzung zu früheren Ausführungen werden wir jetzt sagen können, dass die biologische Maschine gerade durch diese ihre eigenen Handwerker allen chemisch-physikalischen Maschinen überlegen ist. Sie ist von ihrer Zufuhr nicht so wahllos abhängig, wie ein chemisches Niederschlagsgebilde, sie besitzt auch nicht nur die Fähigkeit einer bestimmten Formentwicklung und die Möglichkeit, eine eventuelle Anlagerung anzunehmen oder abzulehnen, wie ein Krystall, d. h. ihre Zunahme und Ausbildung entsteht nicht allein (s. u.) durch directe Apposition, sondern sie zimmert sich aus fremdem Rohmaterial ihre eigenen kunstvollen Bausteine zusammen. Da man nicht glauben kann, dass durch die successiven Teilungen der Furchungszelle jeweils successiv die Zahl der für eine Zellexsistenz unbedingt notwendigen Radicale um die Hälfte abnimmt, wird man auch eine Vermehrung derselben annehmen müssen. Diese wird aber wegen der erforderlichen Gleichheit der Zellen zugleich eine möglichst genaue Verdoppelung jedes einzelnen oder wenigstens eines bestimmten Teiles der Radicale sein müssen. Sie wird also nicht durchweg durch Production von seiten der ursprünglich vorhandenen Radicale stattfinden können, sondern nur insoweit, als die zu verdoppelnden Radicale selbst ein Product von andern zugehörigen Radicalen sind oder sein können, da durch Production nie etwas Gleiches, sondern immer nur etwas Neues entstehen kann. Der Rest hingegen, den wir als den eisernen Bestand der Zelle, als ihre Cardinalradicale bezeichnen wollen, würde durch appositive Anlagerung je eines jeweils symmetrischen, sonst aber gleichen Moleküls und durch dessen nachherige Trennung vom ursprünglichen Radical entstehen müssen. Durch Production könnte wohl zufällig ein Radical α ein Molekül β producieren, das einem Radical b gleich wäre und dieses letztere könnte zufällig ein Molekül α producieren, das dem Radical a

gleich wäre, u. s. f. Doch erscheint eine genaue Verdoppelung einer grossen Reihe von anpassungsfähigen, also veränderlichen Radicalen durch eine derartige inverse Production fast unmöglich. Dagegen würde die Verdoppelung durch Anlagerung von symmetrischen Gegenstücken in ihrer Eigenart in der Biologie durchaus nicht isoliert dastehen. Es werden die Aneinanderlagerung der einzelnen Moleküle, der genaue Ersatz lädierter Zellsectoren entsprechend der Form intacter, der Auf bau ganzer Organe und Organismen, oder allgemein alle biologischen Compositionen wesentlich nach symmetrischen resp. radiären Gleichgewichtsgesetzen erfolgen. Und ebenso werden auch alle spontanen Teilungen, Dispositionen biologischen Materials, wie z. B. die Zellteilung, die embryologischen Furchenbildungen und Abschnürungen nach jenen Gesetzen stattfinden. Ebenso nun, wie ein Krystall nicht in allen Richtungen wird gleichmässig auswachsen können, wenn er an einem andersartigen Körper adhäriert, ebenso werden sich die Cardinalradicale der Zelle auch nicht in der Stellung der früheren Function verdoppeln können, sobald sie in dieser mit differenten Gebilden zusammenhängen. Dagegen erscheint es wahrscheinlich, dass in einer Lösung alle frei beweglichen oder schwebenden und einseitig different gebauten Moleküle oder Molekülgruppen bei Anwesenheit von geeignetem Baumaterial mehr weniger zu symmetrischen oder radiären Gebilden auswachsen. (Man könnte so auch rein chemische Polymerisationen erklären.)

Es ist nun sehr wohl möglich, dass die einer Kernteilung vorangehende Auflösung der bisherigen Kernstructur ein allseitiges symmetrisches Auswachsen der Radicale ermöglicht, ja dass vielleicht die Anwesenheit reichlicher Mengen von geeigneten Baustoffen die Ursache für die Lösung der vorherigen differenten Verbindungen der Radicale untereinander ist, dass also die sich bildenden symmetrischen Gegenstücke gleichsam alle übrigen Concurrenten verdrängen. Für eine solche Annahme würde auch die Umwandlung des dünnen Fadenknäuels in den dicken sprechen. Die Ausbildung des radiär resp. polymer angeordneten Muttersterns würde gerade in der Mitte der Kernspindel erfolgen, weil er das am schwersten und deshalb zuletzt zu trennende Material enthalten würde. Die dann folgende Längsspaltung der einzelnen Segmente und der Mechanismus der Metakinese würde dafür sprechen, dass die zur Trennung der symmetrischen Hälften notwendigen Kräfte nicht in ihnen selbst liegen. Jedenfalls wird man annehmen können, dass der complicierte Act der Kernteilung nicht nur zur Teilung von schon vorhandenem Material erfolgt. Der Vorgang würde aber dann dafür sprechen, dass die Cardinal-

radicale im Zellkern enthalten sind. Ausser den letzteren können natürlich auch andre biologische Partialmechanismen, z. B. diaergetische (s. u.) bei der Kernteilung in Frage kommen.

Es ist nun denkbar, dass bei Variationen von Zahl und Art der Cardinalradicale durch äussere oder innere Einflüsse, insbesondere bei Copulation differenter Arten, diejenigen Partialformeln (Charactere), z. B. diejenigen Radicale, welche wegen geringerer Beziehungen zur neuen Gesammtconstitution der Mischformel nicht zur functionellen Ausbildung und Bethätigung gelangen, inzwischen um so mehr Zeit zu appositiver Verdoppelung und Bildung geeigneter Beziehungen zu andern Partialformeln haben und so, falls sie nun bei der nächsten Generation mit in die Hauptformel als functionierendes Glied aufgenommen werden, einen Rückschlag bedingen und ein Verdrängen concurrierender Partialformeln bewirken können. Jedenfalls wird man durch einen productiv synergetischen Vorgang die Latenz der einen Rückschlag bedingenden Partialformeln nicht erklären können.

Würde man ausser der Vererbung der Partialformeln (Radicale) des Samenkerns an die Eizelle auch die Verdoppelung und Teilung der Cardinalradicale wegen der getreuen Gleichheit der Teile als directe Vererbung bezeichnen, so würde man alle diejenigen Charactere als indirect vererbt benennen können, die durch die Weiterentwicklung und Differenzierung der Zellen sich ausbilden. Die direct vererbten Radicale würden aber einen Teil der erwähnten « permanenten, übergeordneten... Energiegruppe » (s. o.) darstellen. Im Laufe der successiven Zellteilungen bei der Individualentwicklung eines Organismus werden durch äussere Einflüsse und Beziehungen der Zellen untereinander allmählich bei den späteren Gliedern Veränderungen auch dieser permanenten Gruppen eintreten und dementsprechend werden die betreffenden Zellen die Fähigkeit, ein vollständiges Individuum zu regenerieren, verlieren; natürlich aber die Fähigkeit, sich zu teilen, behalten können. Dagegen werden alle Zellen, welche ein vollständiges Individuum regenerieren können, also auch Blattgrundzellen u. dergl., jenen dazu gehörigen eisernen Bestand enthalten müssen. Dieser Bestand, den wir zum Unterschied von dem,

nicht besitzen, so werden sie auch nicht jenen unverminderten Bestand haben, sondern es wird derselbe erst durch Vereinigung der beiden Geschlechtscomponenten erreicht werden. Sei es nun, dass die Formeln der beiden Componenten z. T. identisch sind, dass also bestimmte, besonders wichtige Charactere (Partialformeln) bei beiden vorhanden sind, sei es dass die Formeln völlig verschieden sind, also jeder vererbte Character nur einmal angelegt ist, sicherlich wird ein Teil der vererbten Charactere in der Furchungszelle nur als einfache Anlage auftreten. Unentschieden soll bleiben, ob die Ungleichheit der Componenten durch ungleiche Teilung, oder durch äussere Einflüsse, oder durch beides entsteht. Jedenfalls wird diese Ungleichheit bei den höhern Organismen eine typische, wiederkehrende sein müssen.

Die geschlechtliche Fortpflanzung wird auf ganz natürlichem Wege dadurch entstanden sein, dass Zellen mancher Individuen (vor allem die beweglichen Einzelligen) zufällig mit Zellen der gleichen Art verschmolzen. Es können das sowohl fortpflanzungsfähige Zellen gewesen sein, als auch solche, die allein nicht mehr den unverminderten Bestand besassen, sich aber zufällig gegenseitig ergänzten. Diese durchaus im Rahmen der Möglichkeit liegende Verschmelzung musste aber, sobald sie überhaupt exsistenzfähige Individuen erzeugte und häufig stattfand, mit Notwendigkeit wegen ihrer Vorteile zur Auslese gelangen, d. h. diejenigen Organismen, bei denen eine derartige Vermehrung möglich oder wahrscheinlich war und deshalb häufig oder ausschliesslich vorkam, mussten unter sonst gleichen Verhältnissen den übrigen im Concurrenzkampfe überlegen sein, weil auf diese Weise bei unendlich kleinen Alterationen der Fortpflanzungszellen eine unendlich grosse Anpassungsfähigkeit erreicht wird.

Nehmen wir an, durch ein chemisches Synergeticon verändere sich bei einer Anzahl gleicher Organismen (neben Umwandlungen in anderen Zellen) speciell auch in den Fortpflanzungszellen die Constitution und zwar so, dass vor allem *n* Partialformeln verändert oder neu gebildet resp. ersetzt werden. Wenn nun das chemische Synergeticon bei der betreffenden Art immer in gleicher Weise einwirkt, so wird für den eigenen Bedarf der Fortpflanzungszellen die Zahl von *n* Partialformeln stets genügen und durch directe, vegetative Fortpflanzung wird diese gewohnte Anzahl in gleicher Höhe erhalten werden, und zwar auch dann, wenn für die somatischen Abkömmlinge der Fortpflanzungszelle die Zahl von *n* Formeln

Durch sie werden gleiche Partialformeln beider Componenten in der Furchungszelle verdoppelt, bei den nächsten Generationen vervierfacht, verachtfacht u. s. f. auftreten können, vorausgesetzt dass diese in der Theorie unendliche Zunahme im Rahmen der Constitution der Gesammtformel erfolgen kann, und dass diese Zunahme sich bei den somatischen Abkömmlingen und den späteren Generationen dauernd als zweckmässig erweist und erhält. Sobald aber bei einer vielzelligen Art trotz der geschützten Lage der Fortpflanzungszellen immer wieder bei allen Individuen die Zahl von *n* Partialformeln auftritt, so ist eben für die exponierten somatischen Zellen ein Multiplum davon sicher das Zweckmässige.

So können unendliche quantitative Zunahmen und Aenderungen von Characteren erfolgen, die auf allgemein verbreiteter äussrer Ursache beruhen resp. für die eine solche nicht mehr besteht. Dagegen würde für den Fall, dass nur eine einzige Componente am Anfang einer Generationsreihe einen bestimmten Character enthält, dieser nicht unendlich geteilt, sondern im wesentlichen nur verdrängt werden können; im einzelnen würde hierbei die eventuelle Zweckmässigkeit sehr in Frage kommen.

Man wird demnach nicht sagen können, dass die geschlechtliche Fortpflanzung allgemein die Erhaltung der Art bedingt. Sie thut es nur insoweit, als die betreffende Art zweckmässig ist. Das eigentlich arterhaltende ist die Trägheit der Constitutionsformel der Fortpflanzungszelle. Die geschlechtliche Fortpflanzung ihrerseits sorgt nur zugleich für die Erhaltung des Zweckmässigen und für die Steigerung zweckmässiger erworbener Charactere bis zum Optimum; ersteres indirect auch insofern, als bei den Vielzelligen spurweise Veränderungen der geschützten Fortpflanzungszellen und damit auch spurweise Alterationen derselben genügen, um eventuell jene unendliche Steigerung zu bewirken.

Was läge aber, wenn man diese Steigerung nicht berücksichtigt, näher, als diese spurweisen Einflüsse ganz zu leugnen und die verschiedenen Arten durch Variationen und Selection erklären zu wollen. Variationen, sc. Isomerieen der Fortpflanzungsformel sind natürlich auch möglich.

Dass aber jene spurweisen Veränderungen durch chemische (und andre) Synergetica im allgemeinen zweckmässige Anpassungen darstellen, namentlich wenn sie nach dem Typus der Giftfestigkeit 1. Art verlaufen, geht aus früheren Darlegungen hervor.

Also noch einmal : 1). Eine Partialformel bei je nur einer Componente einer Generationsreihe genügt häufig oder immer für die Erhaltung des zugehörigen Characters.

2). Eine gleiche Zahl von bestimmten Partialformeln bei beiden Componenten jeder Generation einer Reihe bedingt unendliche Steigerung. In diesem Unterschiede liegt die Bevorzugung beiderseits gleicher Erwerbungen gegenüber den schon bestehenden Characteren.

Es wäre daher nicht wunderbar, dass, im Falle der Richtigkeit der DARWIN'schen Hypothese, diejenigen Organismen, welche diesen Typus der Vermehrung benutzten, es in der Schöpfungsgeschichte am weitesten gebracht haben. Trotz der sonstigen Hilfsmittel für zweckmässige Anpassung würde ohne den geschilderten Einfluss der geschlechtlichen Fortpflanzung jene Theorie der Wahrscheinlichkeit entbehren. Es wird aber Teilung in 2 (und nicht 3 u. s. w.) Geschlechtscomponenten als das bei weitem Einfachste erfolgt sein und weil sie ebenso genügte, wie jene Verdoppelung des Samenkorns auf dem Schachbrette.

Man wird nun sicher ausschliessen können, dass eine vollständige Correspondenz zwischen Fortpflanzungszelle und den übrigen Körperteilen nach Massenverteilung und Form besteht und dass dadurch z. B. eine Vererbung einzelner erworbener Formenunterschiede möglich wird. Es würde z. B. der lange Hals der Giraffe nicht durch Uebung und spurweise Verlängerung desselben und dem entsprechende spurweise Veränderung der Fortpflanzungszellen bei allen Individuen und nachträgliche Steigerung dieser Veränderung entstanden sein. Wenn ein derartig rückwirkender Einfluss von erworbenen Formendifferenzen bestanden hätte, so würde die ganze Entwicklung eine andre geworden sein. Man wird vielmehr annehmen müssen, dass irgend welche zufällige äussre oder innere, auf die Fortpflanzungszellen vieler Individuen andauernd in gleicher Weise wirkende chemische oder physikalische Ursachen eine geringe Verlängerung des Halses bewirkten oder möglich machten, dass durch Paarung diese ebenso zufällige wie notwendige Verlängerung zur Evidenz gesteigert wurde, sich dann als Zweckmässig erwies und deshalb eine weitere Steigerung bis zum Optimum erfuhr.

Es werden daher zufällig erworbene, gesteigerte und ausgelesene Formenunterschiede mit ihren unberechenbaren Ursachen und Wirkungen für experimentelle Studien über Artenbildung wenig geeignet sein. Dagegen werden weitgehende, correspondierende, energetische Beziehungen (Synergismen) zwischen erworbenen Characteren der Fortpflanzungszelle und den zugrundeliegenden, im übrigen Organismus oder in der Aussenwelt gelegenen Ursachen bestehen. Daher könnten Versuche über Vererbung von Giftgewohnheiten, am besten bei Tieren und Pflanzen, die sich sowohl durch geschlechtliche als ungeschlechtliche Fortpflanzung

vermehren, mit stetem Wechsel von Giftart, -grösse, -zeit u. s. w. und auch mit Wechsel des Ortes der Zufuhr die sichersten Aufschlüsse über das etwaige Bestehen obiger Beziehungen geben.

Es sollen noch die diaergetischen Functionen kurz angedeutet werden. Unter einem Diaergismus soll verstanden werden eine Stellungsänderung von 2 oder mehr Zellenergieen durch eine äussere Energie (genannt Diaergeticon), ohne dass letztere mit einer Zellenergie ein Product bildet. Als Diaergetica kämen natürlich vor allem die *nicht* chemischen Energieen in Betracht, wie Licht, Wärme, Druck, Schwerkraft, Schall, Electricität, aber vielleicht auch chemische. Man kann nun analog den 4 synergetischen Typen auch 4 diaergetische Functionstypen unterscheiden: eine Immunität 1. und 2. Art und eine Reactionsfähigkeit und -festigkeit 1. und 2. Art. Die diaergetische Reactionsfestigkeit 1. Art würde entstehen, wenn während der Einwirkung des Diaergeticons durch einen dauernd grösseren Spannungszustand der umgelagerten Zellenergieen dauernd die äussre Energie in mikrochemische Spannungsenergie umgesetzt wird und nach der Einwirkung die Zellenergieen in den früheren Gleichgewichtszustand zurückkehren. Im Gegensatz zu den übrigen 3 Typen gewährt wiederum dieser letztere Typus (ebenso wie die Productionsfestigkeit 1. Art) einen totalen Schutz, d. h. einen Gleichgewichtszustand der Zelle auch bei partiellem Ergriffensein der gesammten Antiergiefähigkeit der Zelle. Man könnte also den Synergismus als eine Art von Diaergismus auffassen, ausgezeichnet durch die Productbildung zwischen *chemischem* Synergeticon und Antienergie.

Die Diaergetica werden als Zellgifte auch Alterationen, Gewöhnungen und neue Gleichgewichtszustände veranlassen können. Es würde auch eine allmähliche Ausschleifung der ergriffenen Antienergieen und eine allmähliche Stabilisierung der Paraæquivalente als Adhäsions- oder Directionsradicale bei der Reactionsfestigkeit 1. Art stattfinden und es würde eine directe und indirecte Wirkung zu unterscheiden sein. Es werden überall da, wo es auf eine getrennte Signalaufnahme von seiten physikalischer Energiearten und -unterarten ankommt, einfache Æquivalentpaare als Antienergieen nicht genügen, sondern hochspecifische

Synergismen hinsichtlich der Vererbung, Anpassung, Auslese und der Gleichgewichtsbeziehungen der Zellen untereinander gesagt wurde; ebenso auch der Satz : « les semblables se remplacent, les extrêmes se touchent. » Doch würden derartig extremen, complementären benachbarten Gruppen keineswegs entgegengesetzte Processe, wie Assimilation und Dissimilation entsprechen.

Bei Einwirkung einer unendlich teilbaren physikalischen Energieart und -menge würden in dubio alle überhaupt ergriffnen Antienergieen einer Zelle und Zellgruppe in denselben Spannungszustand oder Tonus kommen, (der sich auch complementären Nachbargruppen mitteilen und ausnahmsweise als successiver Contrast erscheinen könnte). Gerade die Tonusstellungen und -schwankungen der diaergetischen Reactionsfestigkeit 1. Art würden characteristisch sein.

Synergismen und Diaergismen würden sich gegenseitig in den meisten Fällen ausschliessen. *Erstere* besorgen die Productionen, auch von Wärme, die Intussusceptionen und Resorptionen und liefern in Verbindung mit einseitig oder teilweise durchlässigen Membranen Druckkräfte (Wurzeldruck, Turgor der Pflanzenzellen, Drüsendruck; man könnte, je nachdem, ob die Membran für das Product durchgängig ist oder nicht, ein Schema für eine Drüse ohne und mit Ausführungsgang aufstellen).

Letztere besorgen die Aufnahme physikalischer Signale, die Leitung aller Signale, die Tropismen und Wahlreactionen (Gefühlsthätigkeiten) mit unendlicher Sparsamkeit.

Trotzdem könnten auch zweckmässige Vereinigungen beider Functionsarten vorkommen, wie vielleicht bei der Production der Stärke durch Chlorophyll und Licht. Ebenso werden vielleicht bei der Muskelfunction durch einen nebengeordneten Leitungsdiaergismus diaergetische, in Reihen geordnete, chemische Æquivalentpaare, die sich vor der Function durch Zug in indifferentem Gleichgewichte (Immunität 2. Art.) gegeneinander verschieben lassen, durch Demaskierung latenter Productionsradicale auf einer oder beiden Seiten so verändert werden, dass die Paare (Antienergieen oder resp. und Producte) sich gegenseitig anziehen, dass also eine diaergetische Reactionsfähigkeit 1. Art entsteht.

An andrer Stelle sollen genau diejenigen Syn- und Diaergismen besprochen werden, die psychologischer Beobachtung zugänglich sind. Wir werden dann den Productionsradicalen als Begriffen wiederbegegnen.

Ein einzelnes chemisches Molekül würde immer nur einen Synergismus veranlassen können. Deshalb kommen für die Geruchsempfindung nur Synergismen in Frage, was mit der ausserordentlichen Feinheit der

Empfindung übereinstimmen würde. Dagegen könnten durch einen nennenswerten Partialdruck des chemischen Synergeticon und darausfolgende Aenderungen der Concentration, Alkalescenz oder der electrochemischen Spannungsverhältnisse auch Diaergismen ohne jede Bindung bewirkt werden, die ihrerseits Zellalterationen u. s. w. bedingen würden.

Ferner könnte eine einzelne diaergetisch functionierende chemische Gruppe eine gleiche oder ähnliche benachbarte zu derselben Stellungsänderung bringen und diese wiederum eine andre u. s. f., sodass ein chemischer Fortleitungsdiaergismus entstände. (Ein solcher könnte am Ende der Reihe auch mit einer productiven Umlagerung abschliessen.)

Die Lähmungs- und Erregungszustände und -vorgänge mit ihren gegensätzlichen Tonusschwankungen als allgemeine Reaction auf die verschiedenartigsten äusseren Reize werden Wahlreactionsgleichgewichte darstellen, also auf präformierten diaergetischen Anlagen der Zelle beruhen, die eine Concentrierung (Lähmung?) resp. Decentrierung (Erregung?) der gesammten Zellenergieen bewirken und dadurch indirect auch die einzelnen Partialformeln, sowohl productive, als diaergetische, beeinflussen, aber nur im Sinne einer Beschleunigung oder Hemmung ihrer speciellen Function, was durch Aenderungen der Beziehungen der Partialformeln untereinander und zur Umgebung geschehen könnte. Derartige äusserst zweckmässige und als solche vererbte Anlagen würden nun sowohl durch Synergismen, physikalische Diaergismen und chemische Fortleitungsdiaergismen, als auch vielleicht durch jene oben erwähnten Aenderungen der flüssigen Medien allgemeiner Art in Thätigkeit versetzt werden können.

Es wird auch eine räumliche Anpassung der Partialformeln einer Zelle an die Umgebung stattfinden können. Sobald die Synergismen einer Zelle und eines Organismus nach Art und Zahl in Sommer und Winter, Tag und Nacht, Nahrungsaufnahme und -pause u. s. w. wechseln, werden auch jeweils andre Partialformeln an die Peripherie der Zelle rücken und dabei functionell nicht zugehörige Partialformeln sowohl mitziehen, als auch verdrängen können. Es könnten durch derartige Kinesen Alterationen veranlasst und auch allmählich Bahnen ausgeschliffen werden, die eine etwaige Gewöhnung der Gewöhnungsfähigkeit zum Teil oder ganz bedingen würden. Es könnten auf diese Weise endlich mehr weniger abhängige Periodicitäten entstehen, die je nach dem Beharrungsvermögen der Zelle verschieden lange dauern würden. Die zur Erhaltung einer Periodicität nötige äussre Energie könnte aber viel kleiner sein, als die, welche zur Entwicklung derselben notwendig ist.

Der Ausdruck « Hauptformel » wurde oben gebraucht, um das

Anpassungscapital und die Tragweite der Alterationen und Reactionen einigermassen auszudrücken. Die Hauptformel würde als aus alterations- und anpassungsfähigen Partialformeln bestehend zu denken sein. Man wird sich zwischen stabiler und labiler Partialformel und zwischen Partialformel und Hauptformel fliessende Uebergänge vorstellen können. Auch die räumlichen Anpassungsverhältnisse werden einer Auslese unterliegen.

Zum Schlusse sage ich an dieser Stelle Herrn Professor FILEHNE für seinen treffenden Rat meinen aufrichtigsten Dank.

Freiburg i. Schlesien, März 1902.

Travail du Laboratoire de Pharmacodynamie et de Thérapie de l'Université de Gand.

25. Influence de l'énervation vaso-motrice sur l'inflammation par brûlure.

PAR

le Dr H. VAN WILDER.

En un travail paru dans les *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* (Bd. XXXVII, p. 445, année 1896), le Dr R. Bunzel étudie chez le lapin l'influence de la section des nerfs sympathique cervical, grand auriculaire et petit auriculaire sur l'inflammation déterminée par l'échaudage des oreilles dans l'eau à 53°.

Cet auteur, en une première série d'expériences, examine l'effet de la section d'un des nerfs sympathiques. Immédiatement après cette section, qui, comme on sait, amène une vaso-dilatation intense dans l'oreille correspondante, les deux oreilles sont plongées dans un vase de 10 centimètres de hauteur, placé lui-même en un autre récipient de plus grande dimension ; tous deux sont remplis d'eau et chauffés au préalable à une température telle, qu'un thermomètre plongé dans le petit vase marque 53° au moment de l'immersion. Celle-ci dure cinq minutes. Les oreilles sont ensuite retirées et essuyées avec du papier à filtrer.

A ce moment on les voit fortement congestionnées. Les gros vaisseaux saillent, les capillaires sont remplis à tel point que, vu par transparence, l'organe présente une rougeur diffuse; 5 à 8 minutes après, dans l'oreille correspondant au côté où le sympathique est intact, on voit reparaître les contractions vasculaires rythmiques. Elles persistent 8 à 10 minutes, après lesquelles l'organe reprend sa coloration normale.

De l'autre côté, où le sympathique est coupé, ce rythme vasculaire ne réapparaît pas.

Toutefois l'hyperémie diminue peu à peu, et revient à l'état de dilatation, résultant de la section du sympathique.

Après 4 à 6 heures, un léger œdème se produit aux deux oreilles; il augmente pendant une dizaine d'heures, mais reste notablement moins prononcé du côté où le sympathique est intact. Puis, 36 heures après l'immersion, l'œdème rétrocède; il peut même avoir disparu du côté non opéré. En moyenne, à l'oreille où le sympathique est sectionné, il persiste 12 à 24 heures de plus que de l'autre côté.

Dans une seconde série d'expériences, les oreilles ne furent échaudées que 10 à 14 jours après section d'un des nerfs sympathiques. Aussitôt après l'immersion apparaît la même congestion que celle mentionnée ci-dessus, sauf qu'à l'oreille opérée on voit fréquemment de nombreux foyers hémorrhagiques. Après une trentaine de minutes, de l'œdème naît du côté correspondant au sympathique sectionné. Cette réaction est devenue fort nette en 3 ou 4 heures et beaucoup plus intense à l'oreille lésée. 18 heures après on y voit des phlyctènes; cette oreille a pris une couleur livide, et une abondante desquamation épithéliale s'y produit. Du côté où l'innervation vaso-motrice est intacte, l'œdème rétrocède et il n'apparaît pas d'autres lésions inflammatoires. Après trois jours cette oreille est normale: alors que de l'autre côté des croûtes ont succédé aux phlyctènes, l'œdème a diminué, mais parfois survient la nécrose totale ou partielle de l'oreille.

Bunzel a sectionné ensuite les nerfs grand auriculaire et petit auriculaire, de façon à réaliser l'anesthésie de l'oreille. Les sympathiques sont laissés intacts.

Les expériences faites dans les mêmes conditions n'ont pu permettre de perçevoir une réaction différente de l'oreille lésée vis à vis de la brûlure. — Non plus quand l'auteur a laissé s'écouler un intervalle de 10 à 15 jours entre la section nerveuse et la brûlure.

Il résulte de ces expériences que seule la section du grand sympathique aggraverait l'inflammation déterminée par brûlure, tandis que celle du grand auriculaire n'aurait aucune influence. Or, nous savons par les expériences de Schiff, confirmées entre autres par Dastre et Morat, et par Marinesco, que le nerf grand auriculaire renferme, à côté de fibres sensitives, des fibres vaso-motrices qu'il reçoit du nerf vertébral, comme ce dernier auteur l'a démontré (1).

Que la section du nerf grand auriculaire seul ne détermine pas de vaso-dilatation, c'est ce qui résulte de l'expérience de Moreau, et s'explique

(1) Ces Archives, 1895, t. I, p. 76.

parce que les fibres vaso-constrictives plus nombreuses du sympathique sont suffisantes encore pour maintenir le tonus vasculaire.

Il nous parut dès lors probable que la section du nerf grand auriculaire devait avoir une influence aggravante sur l'inflammation par brûlure. C'est ce qu'établissent les expériences qui suivent.

Pour faire mieux ressortir l'influence de la section du nerf grand auriculaire, nous avons sectionné d'un seul côté ce dernier nerf, et de plus le sympathique cervical, celui-ci de part et d'autre.

Toute différence dans l'évolution de l'inflammation pourra donc être attribuée à la section de l'auriculaire.

Pour provoquer la brûlure au 1er degré nous avons, de même, employé de l'eau à 53°C. Toutefois, nous avons un peu modifié le dispositif de BUNZEL, en ce sens que nous plongions les oreilles dans quatre à cinq litres de liquide, agité d'une façon constante. Cette grande masse d'eau conserve sensiblement la même température pendant toute la durée de l'immersion, tandis que la petite quantité de liquide du vase central, dans le dispositif employé par l'auteur précité, présente facilement des fluctuations thermiques.

Chez les animaux dont nous avions ainsi sectionné les deux sympathiques et un des nerfs grand auriculaire, nous avons constamment observé, après immersion dans l'eau à 53°, une hyperémie plus considérable du côté où le grand auriculaire était sectionné. Ce fait, déjà, confirme l'existence de fibres vaso-constrictives dans le nerf grand auriculaire encore existant. Il est dès lors naturel que la section de ces fibres aggrave également les lésions inflammatoires; on s'en convaincra par le résumé des expériences que nous faisons suivre.

A. SECTION DES DEUX SYMPATHIQUES CERVICAUX, ET DU NERF GRAND AURICULAIRE D'UN SEUL CÔTÉ.

Expérience 1.

Lapin, 1600 gr.

Le nerf grand auriculaire est sectionné à gauche (1).

Les oreilles sont brûlées 2 jours après.

45 minutes après, l'œdème apparaît à la base de l'oreille gauche, et après 1 heure, aussi à droite.

24 heures. Le gonflement des oreilles est fort prononcé ; l'animal les porte pendantes. La réaction est plus marquée à gauche.

---

(1) Dans toutes nos expériences, la section des deux sympathiques précéda immédiatement celle du nerf auriculaire.

2e jour. L'œdème diminue. A gauche se produit une phlyctène.

3e jour. Les oreilles sont moins turgescentes. L'oreille gauche est plus dure.

4e jour. Les phlyctènes se dessèchent.

5e jour. A gauche l'oreille est fort desséchée. A droite persiste de l'œdème.

7e jour. — L'exsudat à droite a disparu. A gauche l'oreille, vue par transparence, est fort injectée. L'organe est d'un rouge diffus hors les gros vaisseaux, qu'on distingue, mais dont les bords sont estompés. A droite on distingue à nouveau les artérioles.

12e jour. Les escharres s'éliminent. L'animal relève les oreilles.

21e jour. Les oreilles sont à peu près normales, seulement un peu recroquevillées. Les vaisseaux sont simplement dilatés comme après section des symphatiques. L'animal meurt un mois après l'expérience.

Expérience 2.

Lapin, 1800 gr.

Le nerf grand auriculaire est sectionné à gauche.

Les oreilles sont brûlées 2 jours après.

Après 24 heures un œdème intense existe, plus prononcé à gauche.

Après 3 jours un exsudat abondant couvre les oreilles, surtout à gauche.

4e jour. L'animal est mort.

Expérience 3.

Lapin, 1130 gr.

Le nerf grand auriculaire est sectionné à droite.

Echaudage 3 jours après.

40 minutes. De l'œdème apparaît à droite, après une heure il débute aussi à gauche.

18 heures. Œdème intense. A droite une grande phlyctène.

3e jour. L'œdème diminue. Il persiste le plus à droite.

Au 5e jour, les deux oreilles sont couvertes d'ulcérations et de croûtes.

Au 6e jour des escharres sèches se forment à la pointe de l'oreille droite.

6e jour. Animal mort.

Expérience 4.

Lapin, 1970 gr.

Section du nerf grand auriculaire droit.

Echaudage 7 jours après.

50 minutes après, la base de l'oreille droite se tuméfie.

Après 18 heures, un fort œdème aux deux oreilles, mais plus intense à droite.

L'animal meurt 3 jours après la brûlure.

Expérience 5.

Lapin, 2030 gr.

Echaudage, 7 jours après section du nerf grand auriculaire gauche.

Après 40 minutes, l'œdème apparaît à gauche.

En 24 heures il est devenu fort intense, surtout à gauche.

Au 3e jour un exsudat abondant couvre les oreilles, surtout à gauche,

L'animal meurt au 5e jour, l'œdème de l'oreille gauche restant toujours le plus prononcé.

Expérience 6.

Lapin, 1930 gr.

Section du nerf grand auriculaire gauche.

Brûlé 7 jours après.

Après 30 minutes l'œdème apparaît à gauche et atteint son maximum en 24 heures. Il reste toujours plus prononcé à gauche. Le 2e jour l'oreille gauche se couvre d'exsudat. Le 3e jour les deux oreilles en sont couvertes. L'œdème persiste, toujours plus marqué à gauche.

L'animal meurt le 5e jour.

Expérience 7.

Lapin, 1475 gr.

Section du nerf grand auriculaire droit.

Brûlé 10 jours plus tard.

Après 18 heures, un fort œdème existe aux deux oreilles, mais beaucoup plus prononcé à droite.

Après 24 heures, l'animal meurt. L'œdème est toujours plus prononcé à droite.

Expérience 8.

Lapin, 1720 gr.

Section du nerf grand auriculaire droit.

Brûlé 11 jours après.

En 24 heures un fort œdème existe aux deux oreilles. Il est plus fort à droite. Le 2e jour l'animal est agonisant. L'œdème reste plus fort à droite jusqu'au 3e jour où l'animal meurt.

Expérience 9.

Lapin, 1780 gr.

Section du nerf grand auriculaire gauche.

Brûlé 15 jours après.

Après 18 heures existe un fort œdème, plus prononcé à gauche. Après 48 heures apparaît de l'exsudat de ce côté. Au 4e jour à droite persiste un peu d'œdème. Aux deux oreilles exsudat abondant. Le 6e jour l'oreille gauche commence à se sphacéler. Dans la suite des plaques de nécrose se présentent aux deux oreilles. Les escharres s'éliminent un mois, environ, après l'expérience.

L'animal survit.

Comme on voit, l'intervalle plus ou moins grand entre la section des nerfs et la brûlure n'a guère d'influence sur la réaction consécutive.

D'autre part, les lésions chez tous ces animaux furent plus prononcées du côté où l'auriculaire avait été sectionné en même temps que le sympathique. L'œdème et la transsudation apparaissent plus tôt et deviennent plus intenses. Aussi la nécrose envahit-elle plus vite cette oreille.

Si BUNZEL n'a remarqué aucune modification du processus inflammatoire par section du grand auriculaire, c'est qu'il n'avait pas, en même

temps, sectionné le sympathique, dont les fibres, comme nous l'avons dit plus haut, suffisent à entretenir le tonus vasculaire après section de l'auriculaire, et empêchent ainsi l'aggravation de l'inflammation.

Mais le grand auriculaire renferme aussi des fibres sensitives. Ne sont-ce pas celles-ci qui provoquent l'aggravation décrite? Pour prouver que non, nous avons, chez trois animaux, sectionné à la fois les deux sympathiques cervicaux, et d'un côté le nerf petit auriculaire, qui ne contient que des fibres sensitives.

B. SECTION DES DEUX SYMPATHIQUES CERVICAUX, ET DU NERF PETIT AURICULAIRE D'UN SEUL CÔTÉ.

Expérience 10.

Lapin, 1500 gr.

Le nerf petit auriculaire est sectionné à droite.

Brûlé 3 jours après.

Après 40 minutes une hyperémie intense des deux oreilles, mais pas d'œdème. Après 24 heures, celui-ci est apparu, intense, mais sensiblement égal de part et d'autre. Après 3 jours l'animal meurt sans qu'un exsudat se soit produit.

Expérience 11.

Lapin, 1400 gr.

Section du nerf petit auriculaire droit.

Brûlé 3 jours après.

Après 1 heure l'œdème apparait à la base des deux oreilles, et augmente jusqu'au 3e jour symétriquement. A ce moment apparait un exsudat un peu plus prononcé à gauche. Au 6e jour la nécrose débute à la pointe des deux oreilles. L'animal meurt le 17e jour. Les oreilles sont presque complètement sphacélées.

Expérience 12.

Lapin de 1000 gr.

Le nerf petit auriculaire est sectionné à droite.

Brûlé le lendemain.

L'œdème apparait au bout d'une heure. Il est intense et sensiblement égal de part et d'autre, après 24 heures. L'animal meurt au 4e jour.

C. SECTION BILATÉRALE DU SYMPATHIQUE, ET DES DEUX NERFS AURICULAIRES D'UN SEUL CÔTÉ.

Dans une série d'expériences nous avons sectionné, outre les cordons

Après 30 minutes l'œdème apparaît à gauche.

Après 24 heures il est intense aux deux oreilles, mais surtout à gauche. Au 3e jour, à gauche il y a une phlyctène étendue. Au 5e jour, la nécrose débute à la pointe de l'oreille gauche. Au 7e jour l'animal meurt.

La différence d'inflammation est du même ordre que celle observée dans les expériences 1 à 9, c'est-à dire que l'énervation sensitive complète n'aggrave en rien l'inflammation par brûlure observée dans les cas où le sympathique et le grand auriculaire étaient seuls sectionnés, ce qui d'ailleurs est confirmé par l'expérience suivante, où nous avons coupé outre les deux sympathiques, à droite le nerf grand auriculaire et à gauche le nerf petit auriculaire.

D. Section bilatérale du sympathique, du grand auriculaire d'un côté, du petit auriculaire de l'autre.

L'animal fut brûlé 5 jours après.

Après 40 minutes, de l'œdème apparaît à droite, qui s'étend et en 24 heures a envahi les deux oreilles. Il est plus fort à droite. Le 3e jour, il y a aux deux oreilles des phlyctènes, à droite aussi des ulcérations. Au 5e jour la nécrose débute à droite. Au 6e jour la nécrose est prononcée aux deux oreilles.

L'animal meurt 18 jours après.

La différence de réaction inflammatoire entre les deux oreilles est restée aussi grande que si le nerf petit auriculaire n'avait pas été sectionné.

En résumé, la section du grand auriculaire aggrave l'inflammation par brûlure, alors que celle du petit auriculaire est sans effet. Ce qui rend déjà probable que cette aggravation est due non à la suppression de l'innervation sensitive mais à celle de l'innervation vaso-motrice.

Pour le démontrer péremptoirement, nous basant sur le travail précité de Marinesco, nous avons, après section des sympathiques, au niveau de la région sus-scapulaire, mis à découvert le trou vertébral, et nous avons ici coupé le nerf vertébral. Pour être certain que toutes les fibres soient bien sectionnées, nous avons, après avoir isolé tout le faisceau vasculo-nerveux entrant dans le canal vertébral à ce niveau, sectionné le tout entre deux ligatures.

Le résultat immédiat est une vaso-dilatation plus forte dans l'oreille correspondante.

Les oreilles furent brûlées comme dans les expériences précédentes. Voici quelques résultats.

E. SECTION BILATÉRALE DU SYMPATHIQUE, ET DU NERF VERTÉBRAL D'UN SEUL CÔTÉ.

Expérience 15.

Lapin de 850 gr. Le nerf vertébral est sectionné à droite.

Brûlé cinq jours après.

En 45 minutes l'œdème débute à droite. Après 24 heures il est fort intense des deux côtés, mais plus considérable à droite. Au 2e jour, de l'exsudation se produit à droite. Au 3e jour, ulcération à droite. A gauche, exsudat abondant. Mort.

Expérience 16.

Lapin, 1450 gr.

Section du nerf vertébral droit.

Brûlé six jours après.

45 minutes. Œdème naissant à droite.

24 heures. Œdème fort intense des deux côtés ; plus net à droite.

2e jour. A droite, un exsudat abondant. A gauche, il apparaît à peine.

3e jour. L'oreille gauche est racornie. Plus d'œdème. A droite, un peu d'œdème persiste à la base. Mort.

Expérience 17.

Lapin, 1770 gr.

Section du nerf vertébral gauche.

Brûlé 8 jours après.

Après 24 heures, œdème intense, plus net à gauche.

3e jour. A gauche, exsudat, phlyctènes et ulcération. A droite, phlyctènes et un peu d'exsudat.

4e jour. L'oreille gauche présente de profondes ulcérations. L'œdème a disparu.

Expérience 18.

Lapin de 1650 gr. Le nerf vertébral est sectionné à gauche. Brûlé deux jours après.

En 45 minutes l'œdème devient sensible à gauche.

Après 24 heures il est fort prononcé à gauche, un peu moins à droite. Quand 8 jours plus tard l'animal meurt, l'oreille gauche est toute desséchée et ratatinée. L'oreille droite est encore turgescente et couverte de plaques gangréneuses humides.

Comme on le voit par les expériences 15 à 18, où l'innervation sensitive est laissée intacte des deux côtés, l'inflammation a été plus intense du côté où, outre le sympathique, nous avions sectionné le nerf vertébral, contenant les fibres vaso-motrices du grand auriculaire. Par conséquent l'influence de la section de ce nerf doit être attribuée à la section de ses fibres vaso-constrictives, et l'énervation sensitive est sans la moindre action sur l'inflammation.

D'autre part, cette aggravation survenant après section du nerf vertébral confirme le fait que les fibres vaso-motrices du grand auriculaire suivent le trajet du nerf vertébral, comme l'a démontré MARINESCO.

Comme le mentionnent nos protocoles, tous nos animaux, à part celui de l'expérience 9, sont morts après des intervalles variables, à la suite de la brûlure. Les animaux présentaient avant de mourir de l'hyperthermie, des selles diarrhéiques. L'autopsie ne montre pas de lésions définies des organes internes.

BUNZEL ne nous renseigne pas sur le sort de ses animaux. On comprend que la mort de nos lapins, chez qui la section des sympathiques et l'aggravation qu'elle amène sont bilatérales, devait être plus fréquente que dans les expériences de cet auteur.

Nous n'avons pas déterminé le mécanisme de cette mort, qui est également inconnu encore dans les accidents survenant chez l'homme à la suite de brûlures étendues.

Gand, avril 1902.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS. (DIR. PROF. CH. RICHET.)

Recherches sur l'évolution de la méningite tuberculeuse expérimentale chez le chien.

PAR

M. LE D[r] JEAN CH. ROUX,
ancien interne des Hôpitaux de Paris.

Dans le laboratoire de M. CH. RICHET, j'ai eu l'occasion d'étudier la méningite tuberculeuse expérimentale sur le chien. Ces recherches avaient été entreprises pour comparer la résistance à l'infection tuberculeuse chez des animaux, nourris les uns avec de la viande crue, les autres avec de la viande cuite et ce point spécial de la question a déjà fait l'objet d'une communication à la Société de Biologie (1). Mais en suivant les chiens pendant l'évolution de leur maladie, en examinant leurs lésions méningées, il m'a été donné de vérifier ou de constater pour la première fois un certain nombre de faits, qu'il m'a paru intéressant de réunir dans ce court mémoire.

I. — Technique d'inoculation.

Voici quelle était la façon d'opérer pour injecter la culture tuberculeuse dans le liquide céphalo-rachidien.

dienne de façon à faire pénétrer la pointe de l'aiguille en plein liquide céphalo-rachidien, en arrière et autant que possible un peu sur les côtés du bulbe. Cette manœuvre n'offre en général pas de difficulté, mais exige quelques précautions.

Tout d'abord, comme me l'a appris M. CATHELIN, il faut diminuer le biseautage de l'aiguille de PRAVAZ. La finesse de la pointe est obtenue dans ces aiguilles en taillant l'extrémité en biseau effilé sur une longueur de 3 millimètres environ. Avec une pointe pareille, il est impossible d'opérer : l'extrémité de l'aiguille touche et blesse le bulbe avant que tout le biseau ait traversé la membrane occipito-atloidienne. Le biseau de l'aiguille dont on se servira ne devra pas mesurer plus de 1 1/2 millimètre environ.

Les points de repère qu'il convient de prendre pour cette ponction sont les suivants : le chien est maintenu la tête fléchie, on sent alors très nettement la protubérance occipitale externe : c'est en enfonçant l'aiguille verticalement à deux ou trois centimètres en arrière que l'on rencontre ordinairement la membrane, pour un chien de taille moyenne. On peut se guider aussi, comme nous l'a fait remarquer M. CH. RICHET, sur les apophyses transverses de l'atlas; on les sent très nettement sur les côtés du cou. C'est à leur hauteur qu'il convient d'enfoncer l'aiguille.

Il faut d'ailleurs tâtonner souvent. On sent en général très bien le moment où l'aiguille traverse la membrane; on a la sensation de piquer une peau de tambour tendue.

Ceci fait, il convient d'attendre que quelques gouttes de liquide céphalo-rachidien s'écoulent par l'aiguille; c'est le seul signe certain que l'aiguille est bien en place. Cet écoulement ne se produit pas toujours : cela peut tenir à ce que la lumière de l'aiguille a été obstruée par un petit caillot pendant son cheminement à travers la peau et les muscles de la nuque; on la débouche en passant un fil d'acier stérilisé dans sa lumière. Mais, alors même, le liquide céphalo-rachidien peut sortir difficilement, surtout si le chien reste tout-à-fait immobile; si l'animal s'agite et crie, l'écoulement du liquide céphalo-rachidien est en général beaucoup plus rapide.

II. — Survie des animaux.

Ces expériences ont porté sur 24 chiens qui ont été inoculé en trois séries. Je me suis servi pour l'inoculation de cultures tuberculeuses sur bouillon, dues à l'obligeance de M. Héricourt.

Dans les deux premières séries on n'a injecté que les bacilles recueillis par filtration et dilués dans une petite quantité d'eau stérilisée.

Dans la troisième série les bacilles inoculés étaient en suspension dans le bouillon de culture.

Dans chaque série la moitié des chiens a été nourrie à la viande cuite, l'autre à la viande crue, le hasard seul réglant cette répartition. Les chiens à la viande crue recevaient la viande non dégraissée.

Dans le tableau ci-dessous, nous résumons ces trois séries d'expériences. Nous citons les chiens, désignés par les noms que nous leur avons donnés, leur poids au moment de l'inoculation, leur poids au moment de la mort, ainsi que le nombre de jours de survie.

Première série.

21 février 1901. — Injection de 1 c.c. de culture tuberculeuse de 50 jours.

	POIDS EN KGR.		SURVIE
	au début	à la mort	
Animaux à la viande crue.			
Hippocrate, terrier anglais .	6,7	4,5	28 jours.
Athanase, mâtin	7,6	6,1	21 »
Aspasie, mâtin griffon . .	5,8	4,6	31 »
Criton, mâtin griffon . . .	10,5	10,3	sacrifié au bout de 95 jours.
Animaux à la viande cuite.			
Laïs, mâtin	12,3	11	17 jours.
Phryné, mâtin	6,3	4,8	11 »
Alcibiade, carlin	5	3,8	24 »
Œdipe, berger	13	9,2	20 »

Deuxième série.

26 mars 1901. — Injection sensiblement *10 fois moindre* que dans la précédente expérience.

	POIDS EN KGR.		SURVIE
	au début	à la mort	
Chiens nourris à la viande crue.			
Ciceron, griffon	10,5	12,2	sacrifié au bout de 93 jours.
Virgilia, griffon	9,3	6	26 jours.
Tacite, griffon	8	6,8	32 »

	POIDS EN KGR. au début	POIDS EN KGR. à la mort	SURVIE
Chiens nourris à la viande crue.			
Octave, mâtin	8	7	28 jours.
Suetone, épagneul. . . .	11	10	27 »
Tite-Live, griffon	11,5	10,3	16 »
Cocles, mâtin	8	7,2	146 »
Chiens nourris à la viande cuite.			
Cincinnatus, épagneul . .	8	5	42 jours.
Properce, terrier	7	6	8 »
Livie, mâtin.	8	6,3	49 »
Lepidia, mâtin	7,6	7	82 » succombe à une injection de tuberculine.
César, mâtin	6	4	34 jours.

Troisième série.

Injection de 1 c.c. de culture tuberculeuse dans le bouillon de culture.

	POIDS EN KGR. au début	POIDS EN KGR. à la mort	SURVIE
Viande crue.			
Marcelle, chienne loulou. .	4,6	2,3	38 jours.
Chien nourri à la patée.			
Arthur, griffon	6,5	4,7	17 »
Chiens nourris à la viande cuite.			
René.	4,3	2,8	22 »
Paul	6,5	4,4	20 »

Deux faits, qui n'ont d'ailleurs rien de spécial à la méningite tuberculeuse, car on les retrouve dans toutes les tuberculoses expérimentales du chien, se dégagent de la lecture de ces tableaux.

1° La gravité de la méningite tuberculeuse est proportionnelle à la dose de culture tuberculeuse injectée dans le liquide céphalo-rachidien.

Les animaux de la première série, en comptant *Criton*, qui a été sacrifié au bout de 95 jours, ont eu une survie moyenne de *35 jours*.

Les animaux de la seconde série ont eu une survie sensiblement plus longue, bien que j'en aie sacrifié deux, l'un au 93me, l'autre au 82me jour. On trouve une survie moyenne de *48 jours*.

2° La seconde conclusion qui se dégage de la lecture de ces tableaux, c'est l'influence heureuse de l'alimentation à la viande crue dans la majorité des cas. La comparaison de la survie des animaux nourris avec de la viande cuite et des animaux nourris avec de la viande crue, est significative à cet égard.

Dans la première série, les animaux nourris avec de la viande crue ont eu une survie moyenne de 44 jours. Cette moyenne est certainement trop faible, un des chiens, *Criton,* ayant été sacrifié au 95me jour de la maladie, son état général étant encore excellent. Mais il mangeait 1 kilogr. de viande crue par jour et son entretien devenait par trop dispendieux.

Par contre, les animaux nourris à la viande cuite dans des conditions tout à fait semblable, n'ont eu en moyenne que 18 jours de survie.

Dans la deuxième série, l'injection de bacilles étant environ 10 fois moindre que dans la sérié précédente, la survie des animaux à la viande crue a été de 52 jours. Celle des animaux à la viande cuite de 49 jours.

Enfin dans la troisième série d'expériences, malgré une dose très forte de culture tuberculeuse avec le bouillon de culture, la mort est survenue plus tardivement chez le chien nourri avec de la viande crue. Il a survécu 38 jours. Les deux chiens à la viande cuite sont morts, l'un au bout de 22 jours, l'autre au bout de 20 jours. Un seul chien, mis à la pâtée, mais mangeant très mal, est mort au bout de 17 jours.

Ainsi l'action constante de l'alimentation par la viande crue, comparée à l'alimentation par la viande cuite, a été d'augmenter la survie des animaux, sans enrayer complètement la marche de la maladie. Il semble même que cette influence heureuse de la viande crue soit plus nette, lorsque l'infection tuberculeuse est plus grave.

III. — Symptômes du développement de la méningite.

Pendant les premiers jours après l'inoculation rien ne vient encore révéler la terrible maladie qui évolue chez l'animal. Le chien est vif, il a bon appétit, son poids ne varie pas, la température normale se maintient à une hauteur normale.

Hyperesthésie de la nuque. — Un des premiers signes qui révèle le

La recherche de ce signe est facile, il suffit de serrer assez fortement les muscles de la nuque pour provoquer une douleur vive qui fait crier l'animal. Les douleurs sont encore plus fortes si l'on essaye de fléchir la tête ou de la mettre en extension. Certains animaux poussent des cris déchirants au moindre mouvement imprimé à leur tête.

Contracture de la nuque. — La contracture de la nuque va de pair avec l'hyperesthésie que nous venons de signaler : elle apparaît à peu près en même temps.

Cette contracture est médiocre et il est facile de la vaincre : le chien tient la tête immobile, légèrement en extension, attitude qui peut le gêner pour prendre ses aliments dans son écuelle. Il est rare que le chien ait la tête contracturée en flexion.

Cette contracture peut disparaître; elle suit l'aggravation ou l'amélioration de la maladie. Dans le plus grand nombre de cas, la marche de la maladie étant rapidement progressive, la contracture s'accentue jusqu'à la mort. Mais sur deux animaux qui ont guéri de la première poussée aiguë de leur méningite, la contracture au début très marquée, a fini par s'atténuer et par s'effacer complètement.

Ces deux symptômes, hyperesthésie et contracture de la nuque, semblent tenir à l'intensité de la lésion des méninges et à sa localisation. Sur les 20 animaux, dont nous avons fait l'autopsie, ces deux symptômes avaient été notés 12 fois; dans tous ces cas il existait un exsudat épais à la face inférieure de la protubérance et autour du bulbe.

Sur huit chiens, qui n'avaient présenté pendant leur maladie ni contracture, ni hyperesthésie, un seul animal (Livie) avait des lésions tuberculeuses très étendues dans ces mêmes régions. Cinq avaient des lésions tuberculeuses péribulbaires et à la face antérieure de la protubérance, mais beaucoup moins nettes, et appréciables seulement à la loupe ou au microscope pour quelques uns. Enfin, sur deux animaux il n'y avait d'exsudat tuberculeux ni sur le bulbe, ni sur la protubérance.

Troubles paralytiques. — Lorsque la maladie continue son évolution, des phénomènes paralytiques apparaissent et s'accentuent jusqu'au moment de la mort.

La démarche, qui était déjà gênée par l'immobilité de la tête, devient encore plus bizarre. L'animal titube; il n'avance plus en ligne directe, mais oscille à droite et à gauche, se précipite ou s'arrête brusquement, oscillant d'avant en arrière. Chez certains chiens cette instabilité est telle qu'ils doivent forcément rester couché. S'ils se dressent péniblement sur leurs pattes, ou bien ils tombent sur leur derrière, ou bien se précipitent sur le sol la tête en avant.

Ces troubles dans les mouvements volontaires tiennent à deux causes que l'on peut reconnaître assez facilement : la perte du sens musculaire, les phénomènes de déficience musculaire généralisée.

La perte du sens musculaire se reconnait à des anomalies dans les attitudes spontanées ou provoquées du chien.

L'animal étant sur ses pattes, si l'on croise en X les deux pattes antérieures, il reste dans cette position : jamais on n'obtiendra cela d'un chien normal non dressé.

Lorsque l'animal marche, il lui arrive souvent de croiser ainsi ses deux pattes antérieures. Certains chiens s'appuient sur la face dorsale de l'extrémité d'une de leurs pattes antérieures, et restent longtemps dans cette situation sans s'en apercevoir. Dans tous ces cas il ne s'agit pas de paralysie : un instant après, le chien reprend et garde au repos comme pendant la marche l'attitude habituelle de sa patte. C'est seulement parce qu'il ne sait plus la position exacte des segments de ses membres qu'il garde si facilement les attitudes anormales.

A cette perte du sens musculaire, s'ajoutent des phénomènes de déficience, prédominant en général soit sur les pattes antérieures, soit sur le train postérieur. Cette diminution de la force se révèle en regardant marcher le chien; on le voit faiblir sur ses pattes, ou ébaucher un grand écart, ses pattes glissant à droite et à gauche. On devine cette faiblesse aux efforts de l'animal pour se dresser sur ses pattes; une chienne (Aspasie) qui présentait au maximum ces symptomes parétiques, était obliger pour se relever, de s'appuyer le museau contre la terre, puis elle écartait ses pattes postérieures, et lentement essayait de se dresser sur ses pattes antérieures, pour retomber d'ailleurs aussitôt. Pour se maintenir assise sur son derrière elle devait tenir très écartées et raidies ses pattes antérieures qui l'étayaient ainsi à droite et à gauche.

A mesure que l'état s'aggrave, les troubles moteurs s'accentuent. Il n'est pas très rare d'observer une contracture des membres antérieurs ou postérieurs : les membres raidis, difficiles à fléchir, présentent des réflexes exagérés; deux ou trois chocs sur les tendons provoquent une rigidité de toute la patte.

La difficulté que l'animal éprouve à se mouvoir augmente rapidement; s'il essaye de marcher, il s'épuise en quelques pas et finit par ne plus pouvoir se déplacer. Il reste couché dans sa cage, immobile, se trainant avec peine jusqu'à l'écuelle qui contient l'eau ou la viande.

Divers troubles d'ordre moteur s'observent encore chez les animaux au cours de la méningite tuberculeuse. Trois d'entre eux ont présenté des accès épileptiformes.

Une chienne de la deuxième série (Lepidia) eut quelques accès dans les premiers jours de sa maladie après l'inoculation. Tous ces accès cessèrent pour ne plus se reproduire.

Chez un jeune chien (César), inoculé le 26 mars, les accès d'épilepsie apparurent le 5 avril, et persistèrent jusqu'à la mort, vers la fin d'avril. Ces accès se reproduisaient plusieurs fois par jour : il suffisait d'exciter l'animal ou de lui imprimer quelques mouvements pour provoquer aussitôt un accès. En dehors de ces accidents, l'animal ne présenta qu'une hypothermie progressive pendant les cinq derniers jours de sa maladie, et quelques phénomènes de déficience musculaire. Rien à l'autopsie ne permettait d'expliquer cette manifestation anormale de la maladie; il n'y avait qu'un exsudat léger sur la face antérieure de la protubérance.

Chez un autre chien j'ai observé quelques attaques d'épilepsie localisées au membre inférieur droit; l'autopsie ne me permit de découvrir aucune lésion localisée de l'écorce, aucun tubercule cérébral.

Troubles psychiques. — Lorsque la maladie se prolonge assez longtemps, les troubles mentaux deviennent très nets. Pendant la période aiguë l'animal est triste, hargneux et devient de plus en plus indifférent à mesure que son état s'aggrave.

Lorsqu'il a échappé à cette première poussée, et que la maladie passe pour ainsi dire à l'état chronique, l'état mental du chien reste encore le meilleur témoin de la profonde atteinte des centres nerveux. L'état général peut se rétablir parfois complètement, comme chez Criton, qui avait un appétit superbe, mangeait un kilogramme de viande crue par jour et engraissait; l'intelligence semble s'affaiblir de plus en plus. L'animal reste dans sa cage, immobile, l'air indifférent, parfois la gueule perpétuellement ouverte, ce qui contribue à lui donner l'air d'un véritable idiot. Il a des accès de colère absurde; il hurle furieusement, puis un instant après se laisse approcher et caresser. Rien dans l'allure de l'animal ne traduit plus aucune intelligence.

Ici encore à l'autopsie, on ne trouve pas de lésions diffuses qui puissent expliquer cette symptomatologie; il doit s'agir bien plutôt de troubles liés à une intoxication chronique.

Nous rapprocherons de ces faits *la cécité psychique*, qu'il nous a été donné d'observer chez un de nos animaux (Cocles). Elle était surtout très nette du côté gauche : il ne reconnaissait plus un geste menaçant de la main, et ne clignait même pas la paupière; il se dirigeait pourtant très bien à travers les obstacles.

Un autre chien, Criton, présenta quelques *crises d'hydrophobie* : il suffisait

pour les provoquer d'approcher de l'animal une écuelle remplie d'eau.

Troubles viscéraux. — Les troubles viscéraux sont peu apparents. Les animaux ne vomissent presque jamais. La constipation existe parfois.

Quant aux pouls et à la température, il est difficile d'apprécier leur modification. D'après quelques exemples, il m'a semblé que la respiration se ralentissait pendant les quelques jours qui précèdent la mort, le pouls devenant au contraire beaucoup plus rapide. Chez un chien (César) pendant les cinq derniers jours de la vie, l'animal étant très affaibli, le pouls très irrégulier s'accélerait énormément pendant l'inspiration, se ralentissait pendant l'expiration.

L'hypothermie dans la méningite tuberculeuse. — La modification qu'imprime à la température du corps l'évolution d'une méningite tuberculeuse expérimentale chez le chien, est intéressante et n'avait pas été remarquée jusqu'ici.

Chez l'homme la courbe thermique au cours de la méningite tuberculeuse a été étudiée surtout chez l'enfant et l'on sait que d'après Roger on peut la diviser en trois périodes.

Dans une première période, la température s'accroît et oscille entre 38°5 et 39°5.

Dans une deuxième période, la température se rapproche de la normale : on peut même observer de l'hypothermie.

Dans une troisième période enfin, peu de temps avant la mort, nouvelle élévation de température parfois très considérable.

La courbe thermique de la méningite tuberculeuse de l'adulte été peu étudiée : on observe en général de l'hypothermie, parfois une température normale.

Sur le chien nous n'avons jamais constaté une courbe thermique du type décrit par Roger.

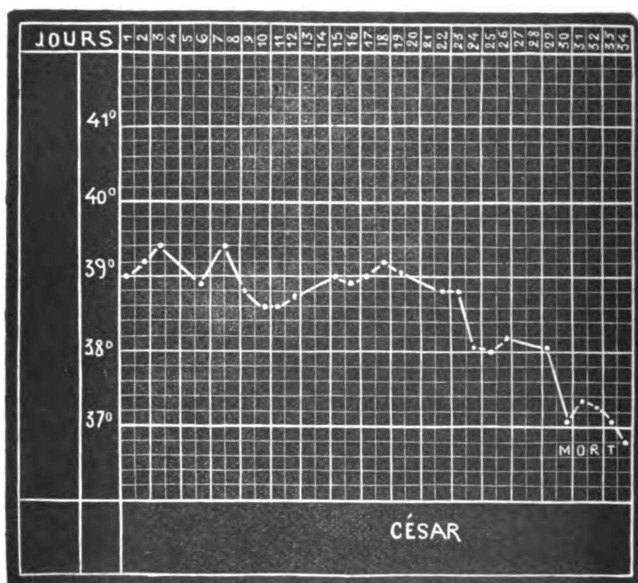
Presque toujours on observe une hypothermie progressive jusqu'à la mort, hypothermie quelquefois précédée d'une élévation de température de courte durée.

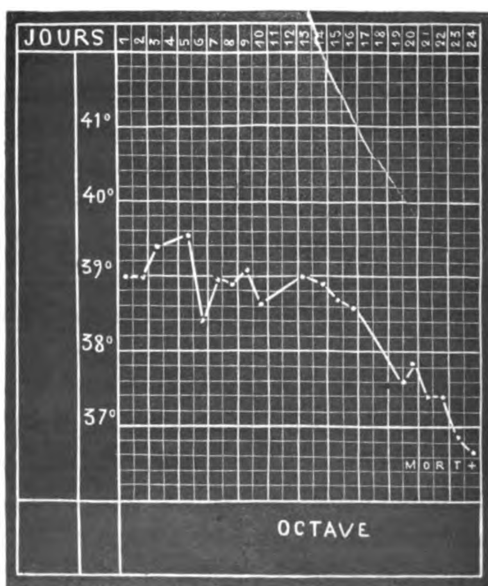
Nous rappelons que *la température normale du chien est de 39°3.*

Cette hypothermie est pour ainsi dire constante; je n'ai observé une température normale ou supérieure à la normale, pendant tout le cours de la maladie que sur deux des 24 chiens étudiés, l'un (Alcibiade) avait une tuberculose pulmonaire confluente, qui, évoluant en même temps que la méningite, a dû modifier l'aspect de la courbe; l'autre (Cincinnatus) avait des escarres sur le ventre, accident infectieux qui a dû également provoquer de la fièvre.

Dans le plus grand nombre des cas la courbe thermique est au-dessous

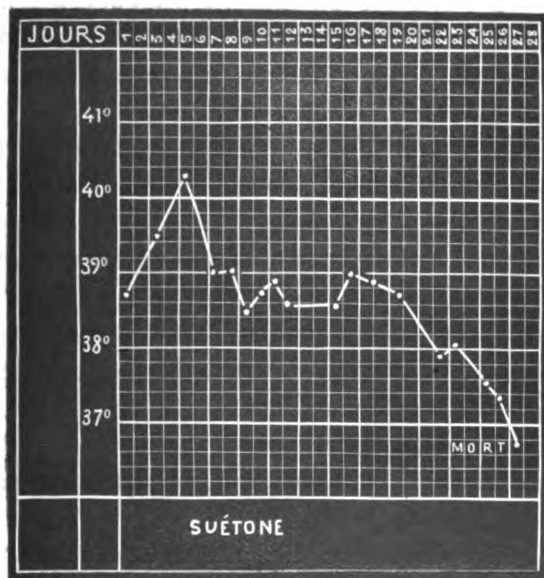
de la normale dès le début et descend régulièrement. En voici quelques exemples.





Dans une autre variété, la température très élevée au début ne tarde pas à baisser, et suit alors une marche progressivement descendante,

l'hypothermie s'accentuant à mesure qu'apparaissent des symptômes cérébraux plus graves.



Cette hypothermie paraît en rapport avec la gravité de la maladie.

Si l'on met à part les animaux qui n'ont pas eu d'hypothermie (Alcibiade, Cincinnatus), par suite d'infection secondaire, il reste six chiens chez lesquels la température n'est jamais tombé au dessous de 38° (Aspasie, Criton, Ciceron, Tacite, Cocles, Lepidia). Sur ces six animaux, quatre ont survécu très longtemps : Criton a été sacrifié au 95e jour de sa maladie; Ciceron a été sacrifié au 93e jour de sa maladie; Lepidia a été sacrifiée au 82e jour de sa maladie; Cocles a survécu 146 jours à l'inoculation.

Dans le stade préagonique la température baisse toujours : quelquefois il existe une hypothermie extrême qui se maintient pendant plusieurs jours. Nous pourrions en citer plusieurs exemples, en voici quelques uns assez curieux :

Marcelle.		*Œdipe.*
13 août	38°2	5 mars 38°

Dans les quelques recherches sur la méningite tuberculeuse expérimentale, SICARD(1) signale chez le chien une élévation de température préagonique, pouvant atteindre 42°. Cette fièvre devait tenir à une infection de la plaie, car pour arriver à la membrane atloido-occipitale, il incisait tous les muscles de la nuque « créant ainsi une perte de substance souvent énorme », suivant ses propres termes.

Il est donc bien certain que sur le chien l'évolution de la méningite tuberculeuse par inoculation occipito-atloidienne provoque une hypothermie progressive.

Il est exceptionnel d'observer une courbe thermique semblable chez l'homme.

WUNDERLICH(2) signale bien que parfois à l'approche de la mort, la température s'abaisse : « bien qu'elle ne descende pas à l'état normal, elle diminue cependant de plusieurs degrés ».

GNANDIGER, cité par M. CH. RICHET(3), signale trois cas de méningite tuberculeuse chez l'homme où la température est tombée au dessous de 32°, et dans un cas jusqu'à 28°6.

DESCHAMPS, élève de GIRODE, rapporte dans sa thèse(4) un certain nombre d'observations de méningite tuberculeuse avec hypothermie très marquée chez l'homme. Après une période d'hyperthermie, le malade arrive progressivement à présenter une température au dessous de la normale, qui, un ou deux jours avant la mort, peut tomber au dessous de 35° et encore plus bas. Dans l'observation V, la température notée pendant la dernière journée de la vie, fut le matin de 34°6 et le soir de 35°4. Il en conclut que « la méningite tuberculeuse présente une forme particulière dans laquelle la tendance au refroidissement constitue un des phénomènes dominant et durable et amène la courbe à des niveaux inférieurs à 35°2 et à 34°4 ».

L'auteur pense que la localisation de la méningite tuberculeuse pourrait avoir une influence sur cette hypothermie. « Les lésions occupaient dans tous les cas l'espace perforé postérieur et la face inférieure de la protubérance; c'est du bord inférieur du pont de Varole, comme foyer principal que les lésions semblaient rayonner. »

prédominaient à la face inférieure de la protubérance et autour du bulbe. Et il semble que ce soit là un argument en faveur de l'opinion de GIRODE. Mais l'étude plus détaillée des animaux me porte à penser que c'est bien la méningite tuberculeuse et non sa localisation qui provoque l'hypothermie.

Sur un chien (Properce) l'évolution de la méningite a été suraigue et à l'autopsie il n'existait pas de fausses membranes à la base de l'encéphale. On constatait une congestion intense des deux hémisphères et quelques traînées purulentes dans les scissures. Cet animal présenta pourtant une hypothermie des plus nettes.

L'injection ayant eu lieu le 26 mars, on notait le 28 mars une température de 38°.

29 mars	$38^{o}6$
30 »	$38^{o}4$
1 avril	33°
2 »	mort.

Un autre chien (Tite-Live) a pendant 8 jours une température normale, puis la température s'abaisse progressivement.

4 avril	$38^{o}6$
6 »	$38^{o}4$
9 »	$37^{o}5$
10 »	37°
11 »	mort.

A l'examen on ne trouvait aucune lésion appréciable, aucune fausse membrane sur le cerveau ou sur la moelle dans toute sa hauteur.

Pourtant les préparations par frottis de la région basilaire du cerveau montrent de très nombreux bacilles de la tuberculose agglomérés, et de nombreux leucocytes.

L'hypothermie nous paraît donc relever, d'après ces deux exemples, de l'évolution même de la méningite tuberculeuse et non pas de la localisation de la lésion. Mais pour le démontrer plus nettement, il faudrait vérifier si une méningite tuberculeuse expérimentale de la surface convexe des hémisphères s'accompagne aussi d'un abaissement de la température du corps.

De l'amaigrissement dans la méningite. — La profonde atteinte de l'organisme se marque non seulement par l'hypothermie, mais aussi par l'amaigrissement progressif des animaux. Cet amaigrissement ne tient pas à un défaut de l'alimentation : l'appétit est en général conservé, le chien mange chaque jour sa ration entière. Ce n'est que sur les chiens de la

troisième série, ayant reçu en injection le bouillon de culture en même temps que les bacilles tuberculeux, que l'alimentation fut plus difficile. Il est vrai que la forte chaleur exerçait aussi une influence défavorable, l'expérience ayant eu lieu au mois d'août.

L'amaigrissement pour la majorité des chiens ne tient donc pas à l'insuffisance de l'alimentation mais à l'évolution même de la maladie, et la courbe des poids, comme la courbe thermique peut renseigner sur l'état exact de l'animal.

La mort arrive lorsque l'animal a perdu 25 ou 30 °/o de son poids en général. Le poids primitif de chaque animal étant supposé égal à 100, voici quel était le poids au moment de la mort :

Première série.

Hippocrate	70
Œdipe	71
Alcibiade	76
Phryné	76
Aspasie	79
Athanase	87
Laïs	88
Criton	98 sacrifié dans un état général parfait.

Deuxième série.

Virgilia	67
César	67
Cincinnatus	68
Octave	78
Livie	79
Tacite	85
Properce	86
Suétone	87
Tite-Live	90
Cocles	90
Cicéron	112 sacrifié en bon état.
Lepidia	116 sacrifié en bon état.

Troisième série.

Marcelle	50
René	65
Paul	67
Arthur	72

deuxième série, 61 seulement dans la troisième série où la maladie a été plus grave par suite de l'injection du bouillon de culture, et où les effets de l'inanition se sont associés probablement à ceux de la maladie.

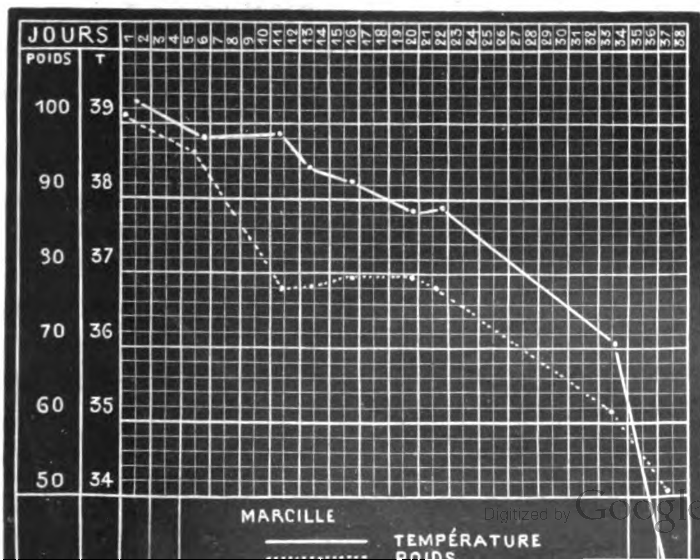
Il n'y a rien là de spécial à la méningite tuberculeuse ; un chien atteint de tuberculose pulmonaire, meurt aussi lorsqu'il a perdu 25 à 30 % de son poids.

Chez les animaux qui ont survécu et qui ont été sacrifiés, le poids s'est maintenu sensiblement au dessus de cette moyenne.

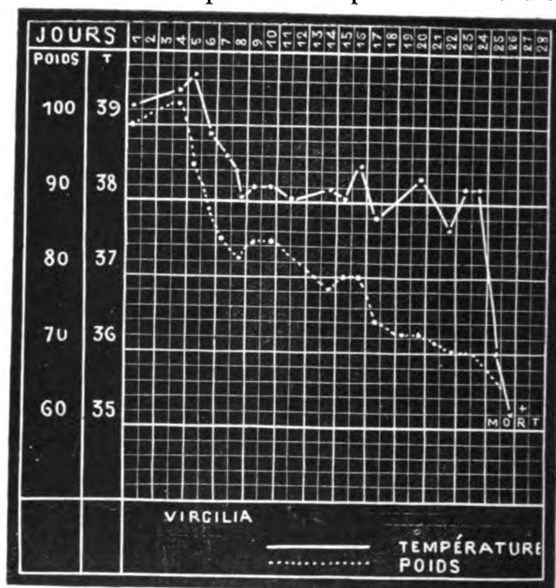
Ciceron	112
Lepidia	116
Criton	98
Cocles	90

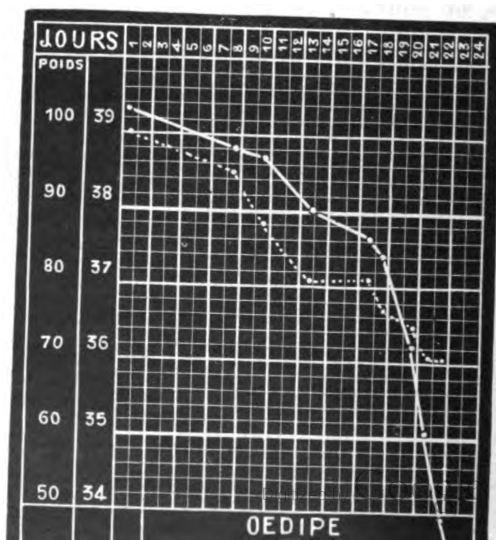
Ces quatre animaux n'ont pas présenté ce poids élevé d'une façon constante. Ils ont eu des baisses de poids coïncidant avec les périodes plus ou moins graves de leur maladie.

Si l'on suit la marche de l'amaigrissement pendant le cours de la méningite tuberculeuse, on voit que la perte de poids est progressive et qu'elle est en général parallèle à l'abaissement de la température. Sur les courbes ci-jointes, on pourra se rendre compte plus exactement de ce fait.



Chez quelques animaux ayant présenté une maladie. à allure plus lente, nous avons observé un parallélisme plus net entre la température et





est de 38°5. Au commencement de mai, son poids oscille entre 6 et 6,5, sa température entre 37°5 et 38°; il est très malade. En juin, son poids oscille entre 7 et 7,3 kilogr., la température entre 38° et 38°5.

On observe le même parallélisme chez Lepidia.

Au début :	Poids, 6 kilogr.	Température, 39°.
Au milieu d'avril :	Poids, 5 à 5,3 kilogr.	Température, 38° à 38°5
A la fin de mai :	Poids, 6,5 à 7 kilogr.	Température, 38°5 à 39°.

Somme toute, il semble que c'est sous l'influence d'une seule et même cause que l'animal présente à la fois cet amaigrissement et cette hypothermie, cette cause profonde étant probablement, comme nous allons le voir, une intoxication du système nerveux central.

IV. — Causes de la mort dans la méningite tuberculeuse expérimentale.

Sur les 24 chiens qui ont servi à ces trois séries d'expérience, tous sont morts. Il est vrai que nous avons sacrifié trois animaux plus résistants, après les avoir suivis pendant trois mois; il est impossible d'affirmer qu'ils n'auraient pas fini par guérir complètement. Tout ce que nous savons, c'est qu'à l'autopsie ces trois animaux présentaient des lésions parfois considérables. D'autre part, nous avons conservé un quatrième animal qui avait aussi résisté à la première poussée aiguë de la maladie (Cocles). Après avoir présenté des troubles moteurs et psychiques de plus en plus graves, il a fini par mourir cachectique, 146 jours après l'injection de bacille tuberculeux dans ses méninges.

A quoi tient la gravité exceptionnelle de la méningite tuberculeuse qui paraît à peu près fatale aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

Faut-il incriminer les lésions des méninges, ou ne s'agit-il pas plutôt d'une intoxication profonde du système nerveux central.

1. *Les lésions.* — Nous avons procédé avec soins à l'autopsie des 20 chiens des deux premières séries. Dans tous les cas nous avons trouvé des lésions plus ou moins nettes, plus ou moins accentuées.

Les lésions sont presque toujours localisées au pourtour du bulbe et à la face inférieure de la protubérance. En général on trouve à ce niveau un exsudat pouvant mesurer en épaisseur 1 à 2 millimètres, engainant le bulbe et la région supérieure de la moelle, se prolongeant sur la face antérieure de la protubérance et venant finir au niveau du chiasma optique. Parfois l'exsudat est plus léger, on ne le voit nettement qu'à la loupe ou même seulement sur des coupes examinées à un faible grossissement.

Sur deux chiens, Properce et Tite-Live, nous n'avons pas pu retrouver

la lésion locale proprement dite. Sur Properce on observait seulement une congestion extrême du cerveau avec quelques traînées purulentes dans les scissures. Chez Tite-Live nous n'avons pu trouver des bacilles au milieu des leucocytes que sur les préparations par frottis.

Cette localisation des lésions au niveau du bulbe et à la protubérance s'explique facilement. C'est au même point que confluent des substances inertes injectées dans le liquide cephalo-rachidien par la membrane occipito-atloidienne. En 1/2 heure à 1 heure des granulations d'encre de Chine ont envahi la base du cerveau (SICARD(1)).

Nous n'insisterons pas sur l'étude histologique de cet exsudat tuberculeux qui a été faite d'une façon très complète par PERON(2). A ce niveau la pie-mère est transformée en une couche très épaisse qui tapisse la substance blanche sans la pénétrer. Cet exsudat est constitué par une infiltration de cellules embryonnaires extrêmement serrées. On n'y retrouve pas de centres caséeux nets, analogues à ceux que PERON a décrit dans la méningite de l'enfant. Les bacilles eux-mêmes sont rares et difficiles à colorer sur des coupes : on les trouve plus facilement sur des préparations par frottis.

Au niveau de cet exsudat les vaisseaux sont fortement dilatés, et les artérioles qui pénètrent dans la substance nerveuse sont entourées sur une longue partie de leur trajet par un manchon épais de leucocytes.

Localisations viscérales. — Les bacilles tuberculeux injectés dans les méninges n'y restent pas localisés, et ils peuvent parfaitement envahir d'autres points de l'organisme. Sur 9 des 20 animaux que j'ai autopsiés, soit dans près de la moitié des cas, j'ai trouvé des localisations viscérales tuberculeuses.

Le foie était le plus souvent intéressé : cinq fois j'ai trouvé une tuberculose miliaire du foie : la foie ne présentait parfois qu'un semis discret de granulations, dans d'autres cas c'était une veritable éruption confluente à la surface de l'organe. Sur une coupe on retrouvait des granulations aussi nombreuses.

Cette coïncidence d'une tuberculose miliaire assez étendue du foie avec les lésions méningées avait déjà été notée par RILLIET et BARTHEZ chez les enfants dans la méningite tuberculeuse. Mais sur nos animaux il ne peut s'agir d'une infection sanguine amenant à la fois et pour ainsi dire

---

(1) SICARD : *Les injections sous-arachnoïdiennes*. Thèse de Paris, 1900, p. 52.

(2) PERON : *Recherches sur la tuberculose des méninges*. Archives générales de Médecine. Octobre et novembre 1898.

simultanément une tuberculose miliaire du foie et une meningite tuberculeuse : dans nos expériences la maladie était bien d'abord localisée aux méninges; les lésions viscérales ne se sont produites que secondairement.

Nous avons observé encore 2 fois des tubercules du pancréas, coïncidant dans un cas avec une tuberculose miliaire du foie; une fois le rein était touché.

Enfin dans un cas il existait une infiltration pulmonaire étendue.

Sauf chez ce dernier animal, et dans un cas de tuberculose miliaire très étendue du foie, les lésions viscérales étaient trop discrètes pour provoquer directement la mort.

Les lésions méningées ne peuvent pas non plus expliquer la mort des animaux. Elles sont beaucoup trop légères et l'on peut même dire qu'il n'y a pas de proportion entre la gravité des symptomes et l'étendue des lésions. Certains animaux peuvent présenter une méningite suraigue avec des lésions mimimes; d'autres peuvent se rétablir plus ou moins, survivre pendant des mois malgré des lésions locales bien plus considérables que celles qu'on observe chez d'autres chiens qui ont succombé rapidement. Il intervient certainement un autre facteur pour expliquer l'évolution de la maladie.

2. *Rôle de la toxine tuberculeuse. Action des produits solubles de cultures tuberculeuses.* — L'étude attentive des animaux pendant leur maladie, conduit à cette idée que ce qui fait la gravité de la méningite tuberculeuse, c'est une substance toxique agissant sur toute l'écorce cérébrale. En effet, tandis que la lésion est locale et limitée, les troubles observés sont diffus et relèvent en partie tout ou moins d'une activité diminuée de toute la corticalité. La perte du sens musculaire, les phénomènes de déficience musculaire s'observent sur nos animaux comme sur les chiens privés d'une vaste étendue de leurs circonvolutions. Il n'est pas jusqu'aux troubles psychiques qui ne parlent dans le même sens.

Mais ce qui montre encore mieux le rôle de l'intoxication, c'est l'action du bouillon de culture dépourvu de bacilles, en injection intraveineuse.

Sur des animaux atteints de méningite tuberculeuse et en voie d'amélioration apparente, l'injection de bouillon de culture provoque le retour des troubles anciens ou l'apparition de troubles nouveaux lorsque la maladie a eu une symptomatologie fruste.

Nous avons fait ces recherches sur trois animaux au 80me jour de la maladie. L'un d'entre eux, Cocles, après avoir présenté l'ensemble des troubles qui caractérisent la méningite tuberculeuse, était en voie d'amélioration; les autres, Lepidia et Cicéron, avaient eu fort peu de symptomes ;

Lepidia avait eu quelques attaques d'épilepsie et un peu de gène dans le mouvement des pattes postérieures. Cicéron n'avait présenté qu'un peu de déficience des pattes antérieures.

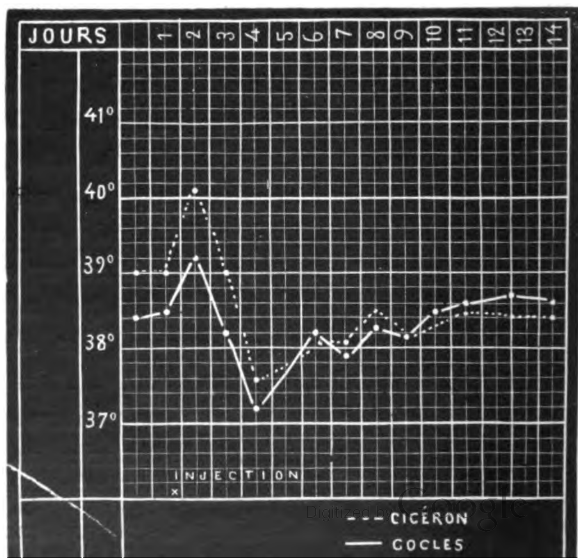
Sur ces trois animaux on n'avait noté qu'une hypothermie légère, leur température n'était jamais tombée au-dessous de 38°. Le 12 juin nous injectons aux trois animaux dans la veine saphène, de doses de bouillon de culture dépourvu de bacilles, proportionnelles à leur poids. (1 c.c. par kilogramme).

Dès le lendemain des troubles méningés graves apparaissaient sur ces trois animaux.

L'action sur la température fut des plus manifestes.

Chez Lepidia la température baissait dès le lendemain, atteignant 38°1 ; le surlendemain elle était à 35°1 ; l'animal mourait dans la nuit.

Sur les deux autres animaux, Cocles et Cicéron, après une hyperthermie très courte, il y eut abaissement très considérable de la température et un retour progressif et lent à la moyenne habituelle.



Cicéron a perdu en deux jours 1500 gr. et n'est revenu à son poids normal que 10 jours après.

Cocles est tombé en trois jours de 7 kilogr. à 6,3 kilogr.

Lepidia est passée de 7 kilogr. à 6,1 kilogr. et est morte.

Encore ici la courbe du poids est parallèle à celle de la température.

Sur Cocles tous les symptômes méningitiques étaient très atténués; il ne restait plus qu'une certaine difficulté dans la marche. Dès le lendemain, après l'injection, on constatait de nouveau une hyperesthésie extrême de la nuque et une contracture très marquée des muscles du cou : il titubait et ne se tenait debout qu'avec peine.

Lepidia présenta pendant deux jours plus de troubles que pendant toute sa maladie. Il lui était impossible de se tenir debout, elle oscillait, titubait, s'affaissait sur ses pattes : elle perdait des matières et ses urines.

Enfin, Cicéron qui n'avait jusque là eu d'autres manifestations morbides qu'une légère déficience des membres antérieurs, ne pouvait plus se tenir sur ses pattes et il ne revint qu'au bout de 10 à 15 jours à son état antérieur.

Ainsi l'injection intraveineuse des produits solubles de cultures tuberculeuses chez des animaux atteints de méningite tuberculeuse, mais présentant fort peu de symptomes, fait apparaître aussitôt la plupart des signes qui caractérisent cette maladie en pleine évolution : troubles paralytiques, troubles de l'équilibre, hypothermie, amaigrissement.

C'est encore ici un argument en faveur du rôle de l'intoxication dans la méningite tuberculeuse. Cette idée a déjà été soutenue d'ailleurs par différents auteurs.

Nous rappellerons que Peron (1), en injectant 10 à 12 gouttes de tuberculine brute dans le cerveau du cobaye, sain ou tuberculeux, a provoqué des convulsions et la mort de l'animal en hypothermie.

MM. Martin et Vaudremer (2), en inoculant à des cobayes en injection intracérébrale, soit des microbes tuberculeux broyés, soit le bouillon de culture, ont provoqué la mort en moins de 24 heures.

Sur le chien, M. Sicard (3), en injectant 5 à 30 gouttes de tuberculine

dans la région lombaire, a observé des symptomes d'excitation et de dépression et la mort au bout de 5 à 13 jours.

Il nous semble que nos expériences, en démontrant l'identité des symptômes produits par l'évolution de la méningite tuberculeuse et par l'injection des produits solubles du bouillon de culture, mettent nettement en lumière l'influence des toxines tuberculeuses.

Il convient d'ailleurs de ne pas formuler de conclusions absolues et de faire quelques réserves. Les produits solubles contenus dans les cultures tuberculeuses ont aussi une action locale au niveau des lésions méningées: il se produit une congestion assez intense dont on retrouve les traces à l'autopsie : certains symptômes, par exemple la contracture de la nuque qui fut si nette chez Cocles après l'injection, peuvent très bien tenir à une nouvelle poussée inflammatoire au niveau de l'exsudat tuberculeux. Mais pour les animaux qui, comme Lepidia ou Ciceron, n'avaient que des lésions locales fort atténuées, ce sont bien les substances toxiques elles-mêmes qui font apparaitre l'hypothermie, l'amaigrissement, les troubles paralytiques avec une intensité plus considérable que pendant tout le cours de la maladie. Il faut noter aussi que nous injections sur l'animal non pas la tuberculine vraie, mais les produits contenus dans le bouillon de culture qui, comme on le sait, provoquent des réactions inflammatoires locales bien moins intenses.

Cette expérience, aussi bien que les considérations que nous avons développées plus haut, nous paraît donc de nature à confirmer l'importance des troubles toxiques dans la méningite tuberculeuse. S'il est vrai que certains symptômes dépendent des lésions locales des méninges, l'évolution si rapidement mortelle de la maladie paraît tenir à une intoxication profonde du système nerveux.

Paris, janvier 1902.

Aus dem k.k. experimental pathologischen Institute des Hofrates Prof. Dr Arnold Spina in Prag.

Ueber die Einwirkung von Neurin auf den Blutkreislauf(1)

von

Doc. Dr Emanuel FORMÁNEK.

Im Anschlusse auf die Arbeit, « über die Wirkung des Cholin's auf den Blutkreislauf » soll in dieser Abhandlung die ähnliche Wirkung des Neurins geschildert werden.

Neurin $C_5H_{13}NO$ ist ein Trimethylvinylammoniumhydroxyd



wurde früher mit Cholin (Strecker's) verwachselt. Dasselbe wurde von Liebreich (2) in den durch Einwirkung von Baryumhydrat auf das Protagan erhaltenen Zersetzungsprodukten entdeckt, und von Ad. Beyer (3) ist es synthetisch dargestellt worden durch Einwirkung von Silberoxyd auf das Bromaethyltrimethyliumbromid $C_2H_4Br-N \begin{smallmatrix}(CH_3)_3 \\ Br\end{smallmatrix}$ wobei dieser Verbindung das gesammte Brom entzogen wird und die Vinylbase das Neurin entsteht.

Das Neurin ist ein Zersetzungsprodukt des Lecithin's und es wird

erschöpft, von Aether und Alkohol wird abdestillirt und der Rückstand mit Baryumhydrat behandelt, das Filtrat (nach Entfernung des überschüssigen Barythydrates mittelst Einleitung von Kohlensäure) zur Syrupdicke eingedampft mit absol. Weingeist extrahiert und die alkoholische Lösung mit Platinchlorid gefällt. Der so erhaltene hellgelbe Niederschlag wir in Wasser gelöst mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das von Schwefelplatin abfiltrierte Filtrat zur Syrupdicke abgedampft und im Vacuum über Schwefelsäure der Krystalisation überlassen wobei das Neurin als Chlorhydrat in zerfliesslichen Nadeln auskrystallisirt. Reine Base wird durch Behandlung des salzsauren Salzes mit frisch gefälltem Silberoxyd erhalten.

Die reine Base ist eine syrupöse farblose im Wasser und Weingeist leicht lösliche Substanz von stark alkalischer Reaktion. Mit Säuren bildet das Neurin hygroskopische Salze. Beim Erwärmen zerfällt das Neurin unter Abspaltung von Trimethylamin. Mit Platinchlorid bildet das Neurin ein Platindoppelsalz $(C_5H_{12}NOCl)_2PtCl_4$ unlöslich in Alkohol und wenig löslich in kaltem Wasser; mit Goldchlorid bildet es ein Golddoppelsalz $C_5H_{12}NOClAuCl$ ebenfalls unlöslich in Alkohol, Aether und sehr wenig löslich in kaltem Wasser.

BRIEGER fand das Neurin bei der Fleischfäulniss und es wird dasselbe von ihm auch zu den sogen. Ptomainen gerechnet.

Das Neurin ist sehr giftig. 0,04 pro Kgr. Kaninchen tödtet dasselbe unter heftigen Krämpfen. Von den Vergiftungserscheinungen wären hauptsächlich Speichelfluss, Dyspnoe, Diarrhoen, Pulsverlangsamung und Absinken des Blutdruckes zu erwähnen.

Anfang im ersten Versuche wurde das injicirte Chlorid aus der käuflichen 25 % Neurinlösung dargestellt benützt; bei der Analyse des Platindoppelsalzes ergab sich folgendes Resultat :

0,5468 der im Wacuum über Schwefelsäure getrockneten Substanz gab 0,184 Platin, d. i. 33,65. Theoretisch aus der Formel $(C_5H_{12}NOCl)_2PtCl_4$ berechnet ist 31,87 Pt. Aus diesem Analysenresultate ist zu ersehen das unser Präparat der Hauptmasse nach aus Neurin bestand welches aber bereits theilweise in Trimethylamin gespalten war.

Um mit reinem Präparate zu arbeiten wurde die käufliche Neurinlösung mit Salzsäure neutralisirt, bei schwach sauerer Reaktion am Wasserbade abgedampft mit absolutem Alkohol extrahirt, Alkohol dann verdunstet, der Rückstand wie der mit absolutem Alkohol aufgenommen und mit Platinchlorid ausgefällt. Durch Zersetzung mit Schwefelwasserstoff erhielten wir das reine Chlorid welches in übrigen Versuchen zur Verwendung kam.

Dadurch erhielten wir ein Präparat dessen Platindoppelsalz beim glühen 32,00 % Platin gab (0,1014 der Substanz gab 0,025 Pt).

Versuch I.

Hund. Injection von 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 4 %-iger Neurinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	25		58		
Injection von 1 c.c. .	26 dann 22 hohe Wellen	Beschleunigung um 4 % Verlangsamung um 12 %	158 170	Anstieg um 172 % Anstieg um 193 %	Die folgende Injection war unwirksam.

Der Versuch lehrt dass die intravenöse Injektion von Neurinchlorid den Blutdruck, der in diesem Falle niedrig war, stark erhöht. Während des Anstieges erfährt der Puls eine unbedeutende Acceleration, dieselbe macht dann aber einer Retardation mit hohen Pulswellen Platz. Nach einiger Zeit stellen sich wieder normale Verhältnisse ein. Diese Erscheinungen traten nur nach der ersten Injection auf, eine Erfahrung die sich im Laufe der Untersuchungen des Oefteren wiederholt hat. Es ist demgemäss nur die erste Injection als ausschlaggebend anzusehen. Schon die zweite Injection kann gänzlich oder theilweise ohne Wirkung verlaufen. Dies ergibt sich aus dem folgenden Versuche (II).

Versuch II.

Hund. Injection von 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 4 %-iger Neurinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	26		12[illegible]		

Auch dieser Versuch führte zu demselben Resultate. Ein beträchtlicher Anstieg des Blutdruckes in dessen Beginne aber die Beschleunigung des Pulses viel mächtiger war als im Versuche Nr 1. Hierauf stellte sich abermals eine Retardation der Herzarbeit ein wobei hohe Wellen geschrieben wurden.

Die zweite Injection bewirkte weder eine Acceleration noch eine Retardation, sondern nur einen bedeutend schwächeren Anstieg des Blutdruckes.

Versuche an Thieren mit Vagotomie und darauffolgender Atropinisirung ergaben Folgendes :

Versuch III.

Hund. Injection von 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Durchtrennung der Vagi.* Injection von 4 % Neurinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	14		82		
Injection von 1 c.c. .	8 enorm hohe Wellen	Verlangsamung um 43 %	250	Anstieg um 205 %	
Atropininjection . .	die hohen Wellen verschwanden		.		Acceleration

Auch nach der Vagotomie stellte sich die Retardation der Herzarbeit ein und die Wellen wurden hoch. Die Erhebung des Blutdruckes ist eine mächtige. Eine Pulsbeschleunigung konnte nicht constatirt werden.

Während noch die hohen Pulswellen geschrieben wurden, wurde intravenös Atropin injiciert, worauf die hohen Wellen verschwanden und der Puls beschleunigt wurde.

Die eben geschilderten Veränderungen stellen sich aber nur nach der Injection grosser Mengen des Neurins ein.

Es lehrt dies der nachfolgende Versuch Nr IV.

Versuch IV.

Hund. Injection von 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Durchtrennung der Vagi.* Injection von 4 %iger Neurinchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der injection . .	18		94		
Injection von 1 c.c. .	Puls unzählbar	enorme Beschleunigung	310	Anstieg um 229 %	
Vor der Injection . .	20		120		
Injection von 2 c.c. .	24 dann 9 enorm höhe Wellen	Beschleunigung um 20 % Verlangsamung um 55 %	260 284	Anstieg um 117 %	
Atropininjection					
Vor der Injection . .	18 kleine Wellen		94		
Injection von 2 c.c. .	19	Beschleunigung um 5 %	104	Anstieg um 10 %	

Trotzdem das Thier für dieses Experiment ebenso vorbereitet war wie im Versuche III. wirkte die erste Injection in einer anderen Weise. Der Blutdruck stieg zwar wie früher mächtig an aber die Retardation des Pulses trat nicht ein. Erst als bei der zweiten Injection die Dosis verdoppelt worden war trat eine auffallende Pulsretardation mit hohen Pulswellen trotz der Vagotomie ein.

Als hierauf das Thier atropinisirt worden war trat nach der Injection eine Pulsbeschleunigung mit niedrigen Pulswellen und Steigerung des Blutdruckes ein.

Diese Erfahrungen lehren dass die Verzögerung der Herzthätigkeit nach der Injection des Neurins durch Erregung der peripheren Vagusenden hervorgerufen wird und dass dieselbe nur bei grösseren Neuringaben mit Sicherheit zur Beobachtung gelangt.

Um Aufschluss über die nähere Ursache der Steigerung des Blutdruckes zu gewinnen, wurde dem Versuchsthier nach der Methode Spina's das verlängerte und das übrige Rückenmark ausgebohrt.

Die Versuche nahmen den folgenden Verlauf :

Versuch V.

Hund. Injection von 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Ausbohrung des ganzen Rückenmarkes.* Infusion von 500 c.c. physiologischer Kochsalzlösung. Injection von 4 %iger Lösung des Neurinchlorid in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	22		98		
Injection von 1 c.c. .	21 höhere Wellen	Verlangsamung um 4 %	160	Anstieg um 63 %	
Atropininjection.					
Vor der Injection . .	29		120		
Injection von 1 c.c. .	29		136	Anstieg um 13 %	

Trotz der Zerstörung des ganze Rückenmarkes hat das Neurin demnoch einen Anstieg des Blutdruckes bewirkt, derselbe ist allerdings um ein Beträchtliches geringer als bei Thieren mit intakten Rückenmarke.

Die Pulsretardation gelangte gleichfalls zur Beobachtung da ja die Vagusenden erhalten waren, dieselbe verschwand aber als das Thier vor der Injection atropinisirt worden war.

In Betreff der Steigerung des Blutdruckes kann demgemäss behauptet werden, dass sie peripheren Ursprunges ist, dass sie durch Erregung der peripheren vasoconstriktorischen Vorrichtingen hervorgerufen wird.

Bei dem Umstande aber, dass der Blutdruck keine so mächtige Erhebung aufweist, als bei Thieren mit intakter Oblongata und mit intaktem Rückenmarke, mächte ich der Vermuthung Raum geben, dass das Neurin möglicherweise auch die vasoconstrictorischen Centra im Centralnervensystem zu reizen vermag.

Im folgenden Versuche VI. wurde da die Retardation des Pulses in dem angeführten Experimente gering war, eine stärkere Dosis von Neurin injicirt.

Versuch VI.

Hund. Injection von 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, linke Femoralis mit dem Kymograph verbunden. *Ausbohrung des ganzen Rückenmarkes.* Injection von 4 %-iger Neurinchloridlösung in die rechte Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	22		180		
Injection von 3 c.c. .	11 enorm hohe Wellen	Verlangsamung um 50 %	152	Abfall um 15 %	
	dann 13	Verlangsamung um 41 %	dann 180		
	später 16 hohe Wellen	Verlangsamung um 27 %	später 176	Abfall um 2 %	
Atropininjection . .	29 kleine Wellen		204		

Der Versuch lehrt nun thatsächlich das die Retardation in Folge der höheren Dosierung ausgiebigerer wird.

Bemerkenswerth ist das Verhalten des Blutdruckes : derselbe weist wahrscheinlich in Folge der grosseren Neuringabe, keinen Anstieg sondern einen Abfall auf, nach dem sich der Blutdruck bis zu seiner Ausgangshöhe erhob, um wieder bald darauf etwas sich zu erheben.

Auch der nachfolgende Versuch VII. zeigt dass grössere Neurindosen den Blutdruck erniedrigen. Wie das Protokoll lehrt, bewirkten 2 c.c. eine Erhebung, 3—5 c.c. aber eine Erniedrigung desselben.

Versuch VII.

Hund. Injection von 1 c.c. Morphium und Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. *Unterbindbng sämmtlicher Bauchorgane.* Injection von 4 %-iger Neurinchloridlösung.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection . .	35		94		
Injection von 2 c.c. .	8 enorm hohe Wellen	Verlangsamung um 48 %	126	Anstieg um 34 %	
Duchtrennung der Vagi					
Vor der Injection . .	20		58		
Injection von 3 c.c. .	14 höhere Wellen	Verlangsamung um 30 %	44	Abfall um 24 %	
Atropininjection und Infusion der physiologischen Kochsalzlösung					
Vor der Injection . .	24 kleine Wellen		100		
Injection von 5 c.c. .	24 kleine Wellen	keine	74	Abfall um 26 %	

Der Versuch lehrt dass nach Ausschaltung des Splanchnicusgebietes, das Neurin den Blutdruck steigert, es wird demgemäss die Erhebung des Blutdruckes nicht nur durch Contraction der Gefässe im Verbreitungsbezirke des Splanchnicus, sondern auch von Gefässen ausserhalb dieses Gebietes bedingt.

Der Puls erfuhr durch die Injection auch in diesem Versuche eine Retardation da die peripheren Vagusapparate intact waren, die Retardation aber und die hohen Wellen verschwanden als vor der letzten Injection das Thier mit Atropin vergiftet worden war.

Die infolge grösserer Neurindosen eintretende Depression des Blutdruckes trat besonders hervor, als der Blutdruck durch intraarterielle Infusion einer warmen physiologischen Kochsalzlösung, zum Schlusse des Versuches gesteigert worden war.

Eine Uebersicht der mitgetheilten Versuche lehrt, dass das Neurin den Blutdruck durch Einwirkung auf die Vasoconstrictoren und zwar sowohl auf die bulbären Centra als auch auf die peripheren vasoconstrictorischen Apparate derselben erhöht und die peripheren Vagusapparate reizt.

Grössere Dosen äussern eine analoge Wirkung nur wird der Blutdruck unter ihrem Einflusse erniedrigt.

Die nähere Ursache dieser Depression des Blutdruckes wurde nicht näher studiert. Doch in Berücksichtigung dessen, dass nach Ausbohrung des ganzen Rückenmarkes und nach Ausschaltung des Splanchnicusgebietes, grössere Neuringaben trotzdem den Blutdruck herabgesetzt haben, die Annahme gestattet, dass das Herz, von grösseren Neurindosen direct beeinflusst und in seiner Action geschwächt wird und dadurch den Blutdruck nicht auf der normalen Höhe zu erhalten vermag.

Dem Herrn Hofrath Prof. Dr ARNOLD SPINA erlaube ich mir für die werthvolle Unterstüzung bei dieser Arbeit meinen wärmsten und innigsten Dank auszusprechen.

Recherches expérimentales sur l'aconitine amorphe

PAR

Dr G. D. SPINEANU (Bucarest).

En botanique il y a beaucoup d'espèces et beaucoup de variétés de plantes, qui s'appellent *aconits*, par exemple *Aconitum anthora, A. lasianthum, A. Vulparia, A. Moldavicum, A. Napellus, A. variegatum, A. Cernuum, A. Tauricum, A. multifidum,* etc. (1).

On peut trouver les caractères botaniques spécifiques de ces aconits dans divers traités de botanique.

Pour nous, ce qui nous intéresse, ce sont les alcaloïdes qu'on obtient de ces aconits, et spécialement les alcaloïdes de l'*aconitum napellus.*

Aconitum napellus est une plante herbacée, commune, sa hauteur est de 0m50—1m20, elle croît dans la région sous-alpine, fleurit pendant les mois de juillet-septembre, ses fleurs sont bleues, en grappe serrée, ses feuilles nombreuses, palmées, multifides, profondément divisées.

La racine est formée de deux ou trois tubercules en navet (d'où le nom de napellus : petit navet), garnis de fibrilles.

Préparation de l'aconitine amorphe.

Toutes les parties de la plante contiennent des alcaloïdes, mais la partie employée en pharmacie, c'est la racine dont on extrait trois alcaloïdes :

A) *L'aconitine cristallisée;* B) *l'aconitine amorphe* et *insoluble;* C) *l'aconitine soluble* ou la *napelline.*

Voici d'après Laborde et Duquesnel, le procédé que l'on emploie pour obtenir ces trois alcaloïdes :

« On macère dans alcool à 90°, pendant 9 jours, une partie d'acide tartrique, avec 100 parties de racine d'*aconitum napellus,* réduite en poudre demi-fine, en changeant l'alcool de trois en trois jours.

Les liqueurs alcooliques, réunies et filtrées, sont distillées lentement au bain-marie, autant que possible à basse température et à l'abri du contact de l'air.

L'extrait ainsi obtenu est additionné d'eau distillée jusqu'à cessation du précipité. On sépare ainsi la plus grande partie des matières grasses et résineuses.

La liqueur aqueuse filtrée contient tous les principes de la plante à l'état de tartrate acide. Pour la débarrasser des matières colorantes solubles, on l'agite à plusieurs reprises avec de l'éther.

On additionne alors cette solution aqueuse de bicarbonate de potasse en léger excès, pour décomposer le tartrate et mettre les alcaloïdes en liberté.

Lorsque tout le tartrate est décomposé, on agite de nouveau la liqueur extractive, avec de l'éther, qui s'empare des alcaloïdes solubles.

Les liqueurs éthérées sont agitées avec une solution d'acide chlorhydrique à 1/10. L'acide s'empare des alcaloïdes : alors les liqueurs chlorhydriques sont saturées par le carbonate de chaux. Puis on les évapore encore chaudes, on les additionne d'une solution de nitrate de soude et par refroidissement on voit se déposer de nombreux et volumineux cristaux d'*aconitine cristallisée*.

Après quelques jours de repos, on filtre les liqueurs et on les additionne d'un léger excès d'ammoniaque; alors on voit se former un précipité floconneux, c'est l'*aconitine amorphe*.

On sépare par filtre ce précipité des eaux-mères et celles-ci sont évaporées, après saturation par l'acide tartrique, en très léger excès. Lorsque le nitrate de soude, qui se trouve en grand excès dans la liqueur, commence à cristalliser, par suite de sa concentration, on laisse refroidir et on ajoute un petit excès d'ammoniaque. On obtient ainsi un nouveau et abondant précipité, se réunissant par l'agitation en une masse résineuse, brunâtre, soluble dans l'eau. C'est la *napelline* » (1).

Les propriétés chimiques, physiologiques et thérapeutiques de l'aconitine cristallisée ont été déterminées par LABORDE et d'autres médecins. Tous lui ont reconnu des propriétés analgésiques, anti-congestives et diurétiques.

Les propriétés chimico-physiologiques de la napelline ont été étudiées par LABORDE, qui l'a considérée comme hypnotique avec une toxicité plus faible que l'aconitine cristallisée.

(1) LABORDE et DUQUESNEL : *Des aconits et de l'aconitine*. Paris, 1883, p. 22.

Thérapeutiquement, l'aconitine amorphe a été employée par GRAGNOT, comme analgésique contre les névralgies faciales et par RODET comme démorphinisatrice(1). Sur l'action pharmacodynamique de l'aconitine amorphe, je ne connais aucune étude propre. LABORDE même était d'avis qu'il faut rejeter absolument toutes les préparations amorphes connues sous le nom d'aconitine, à cause des nombreux accidents produits par l'aconitine commerciale(2).

En effet, avec les alcaloïdes aconitiniques on a eu l'occasion d'enregistrer beaucoup d'accidents, dont la cause est surtout :

A) La diversité des espèces d'aconits, chaque aconit renfermant les trois alcaloïdes avec des propriétés analogues, mais avec des intensités différentes.

B) La diversité des procédés de préparation.

Voilà pourquoi, aujourd'hui, nous trouvons dans le commerce plusieurs espèces d'aconitine : Aconitine anglaise ou pseudo-aconitine, qui provient d'aconitum ferox ; aconitine allemande ; aconitine de Morson, etc.

Je dois mes recherches sur l'aconitine amorphe à un accident pareil.

« En 1899 un confrère, médecin à Bucarest, en lisant la communication de M. RODET, présentée à la société de thérapeutique de Paris(3) sur les propriétés de démorphinisation de la napelline, conçût l'idée de la prescrire à un client, magistrat, tabétique et morphinomane. Comme pour le moment on ne trouva pas de napelline dans les pharmacies de Bucarest, le pharmacien, voisin du malade, écrivit en Allemagne, à un fabricant de produits chimiques réputé, qui lui envoya une préparation étiquetée : « Napelline ». Mais quand le pharmacien voulut exécuter l'ordonnance médicale, il observa que cet alcaloïde ne se dissout pas dans l'eau. Et il attira sur ce fait l'attention du médecin ; avec son autorisation il l'additionne d'un peu d'acide tartrique qui l'a dissout immédiatement ; puis il livre la solution au malade, qui se fait lui-même une injection sous-cutanée de 1/2 c.c., c'est-à-dire 0,015 gr. d'alcaloide(4). Immédiatement après l'injection le malade présente des symptômes d'intoxication ; on appelle au secours le médecin traitant ainsi que d'autres, parmi lesquels M. le Dr C. SÉVÉREANU, professeur à la Faculté de Médecine à Bucarest. Tous les secours restent

C'est alors que M. le professeur Dr SÉVÉREANU attira mon attention sur cet accident, et c'est sur son conseil que j'ai commencé mes recherches à l'Institut de Physiologie de M. le professeur AL. N. VITZOU, où j'étais le chef des travaux et pour sa grande bienveillance je le prie d'agréer mes remerciements et ma reconnaissance (1).

J'ai fait comparativement une série d'études physico-chimiques sur l'aconitine cristallisée, l'aconitine amorphe et la napelline; après quoi je fus convaincu que l'alcaloïde étiqueté « napelline » était de l'aconitine amorphe; alors j'ai entrepris sur l'aconitine amorphe des recherches expérimentales dont je vais exposer les résultats.

Le coëfficient toxique de l'aconitine amorphe.

Dans toutes mes recherches sur l'aconitine amorphe, j'ai employé la solution :

Aconitine amorphe	0,45 gr.
Eau distillée	15 c.c.
Acide tartrique	0,45 gr.

Les moyens dont je me suis servi pour déterminer la toxicité de l'aconitine amorphe sont :

A) *Les injections intraveineuses.*
B) *Les injections hypodermiques.*
C) *La voie digestive.*

A) INJECTIONS INTRAVEINEUSES : Par les injections intraveineuses on voit que l'action toxique de l'aconitine amorphe est très rapide. Je citerai seulement l'une de mes expériences, avec les injections intraveineuses. C'est suffisant car le résultat a été le même dans toutes les autres.

Expérience I.

Chien. Poids : 4,650 gr.

Je lui ai injecté dans la veine jugulaire 0,0075 gr. d'aconitine amorphe; la mort survient presque instantanément. Donc 1 kilogramme du poids du corps est intoxiqué par 0,0016 gr. d'aconitine amorphe et un homme qui pèserait 70 kilogrammes peut être tué par 0,026 gr. d'aconitine amorphe, en injection intraveineuse.

(1) Outre les caractères physico-chimiques bien connus qui font la distinction entre

B) Injections hypodermiques : Par injection hypodermique, l'action de l'aconitine amorphe est moins rapide que par injection intraveineuse.

Expérience II.

Chien. Poids : 5 kilogr.

A 8 h. 30' du matin, température 38^{6}. On lui fait la première injection sous-cutanée avec 0,0006 gr. d'aconitine amorphe.

A 8 h. 37', la pupille est dilatée et dans le train postérieur apparaît une légère paralysie.

A 8 h. 50', l'animal est très agité ; il veut dormir, mais il ne peut pas ; il gémit continuellement.

A 9 h. 10', la pupile est très dilatée ; le train postérieur paralysé complètement ; de même, dans les membres antérieurs apparait un commencement de paralysie ; c'est à peine s'il peut faire de légers mouvements, en se traînant.

A 9 h. 30', température 38^{9}, à peine peut-il prendre un peu de lait.

A 10 h., même état.

A 2 h. après-midi, se manifeste une légère amélioration ; l'état de paralysie perd de son intensité, la marche de l'animal simule un état d'ivresse.

A 6 h., l'animal est rétabli presque complètement ; il ne présente plus de troubles organiques manifestes ; il peut manger et se promener.

Conclusion. Donc, 0,00015 gr. d'aconitine amorphe en injection sous-cutanée peut intoxiquer, sans tuer, 1 kilogr. de matière vive du corps. Par conséquent, un homme de 70 kilogr. peut être intoxiqué, sans mourir, par 0,0105 gr. d'aconitine amorphe en injection sous-cutanée.

Le lendemain, j'ai répété cette expérience sur le même animal et j'ai obtenu les mêmes résultats, mais avec un peu moins d'intensité.

Voici l'expérience.

Expérience III.

Le chien de l'expérience précédente.

A 4 h. 43' après-midi, température de l'animal 37^{7}. On lui fait une injection sous-cutanée de 0,0096 gr. d'aconitine amorphe.

A 4 h. 48', la pupille est dilatée.

A 4 h. 50', se manifeste le commencement de la paralysie du train postérieur.

A 5 h., le chien est très agité, d'une nervosité extraordinaire ; il arrache avec les dents les poils de sa queue.

A 5 h. 17', le train postérieur est paralysé ; de même les membres antérieurs, à peine peuvent-ils le soutenir. Température 38°.

A 8 h., l'état de paralysie diminue d'intensité.

A 9 h., l'animal est un peu rétabli ; il peut manger et se promener lentement.

Pendant la nuit, il est rétabli complètement ; le lendemain, il ne présentait plus de troubles organiques manifestes.

Puis j'ai réduit la quantité d'aconitine à la moitié et j'ai fait l'expérience suivante :

Expérience IV.

Chien. Poids 4,950 gr.

A 4 h. 40', après-midi, la température est de 38^1.

A 4 h. 45', j'ai fait une injection sous-cutanée avec 0,0003 gr. d'aconitine amorphe.

A 5 h 10', la pupille est un peu dilatée, l'animal est gai, il se promène, sans présenter aucun phénomène d'intoxication.

A 5 h. 30', la température atteint 38^5; le train postérieur paraît un peu affaibli, sa marche simule une sorte de pseudo-ivresse.

A 9 h. 20', température 38^1; l'animal est un peu rétabli; il peut manger et se promener.

De cette expérience on peut conclure que même la quantité de 0,0006 gr. peut intoxiquer 1 kilogr. de matière vive; donc un homme qui pèserait 70 kilogr., peut être intoxiqué par 0,0046 gr. d'aconitine amorphe, pris en une fois.

Détermination du coëfficient thérapeutique de l'aconitine amorphe.

A la suite des expériences précédentes, j'ai procédé à la détermination du coëfficient thérapeutique de l'aconitine amorphe et j'ai fait l'expérience suivante :

Expérience V.

Chien. Poids : 5 kilogr.

A 8 h. 40' du matin, température 38^2; j'ai fait une injection sous-cutanée avec 0,0001 gr. d'aconitine amorphe.

A 8 h. 50', la pupille est un peu dilatée, l'animal est joyeux, il se promène sans aucune gêne, aucun symptôme de paralysie.

A 9 h. 40', la pupille est revenue presque complètement à l'état normal, l'animal peut manger.

A 10 h. 30' du matin et pendant le reste de la journée, l'animal est assez bien portant, sans manifester aucun trouble organique.

CONCLUSION. *Donc le coëfficient thérapeutique de l'aconitine amorphe pour les injections sous-cutanées, commence à 0,00002 gr. par kilogr. du poids du corps, c'est-à-dire que pour un homme qui a un poids de 70 kilogr., ce coëfficient est tout au plus de 0,0014 gr. pour une injection sous-cutanée.*

Administration de l'aconitine amorphe par la voie digestive.

D'après ces résultats, obtenus par la méthode des injections sous-cutanées, j'ai commencé une nouvelle série d'expériences, dans lesquelles j'ai administré l'aconitine amorphe par la voie digestive.

Expérience VI.

Chien. Poids : 4,500 gr.

A 4 h. 50' après-midi, température 37^7.

A 4 h., je lui ai donné 0,0018 gr. d'aconitine amorphe, mélangée avec du lait et du pain.

A 5 h. 15', la pupille commence à se dilater; cependant l'animal est joyeux, il se promène.

A 5 h. 35', température 38^2.

A 6 h., l'état général est un peu modifié ; il est un peu moins gai ; au train postérieur apparait une légère paralysie, la pupille est très dilatée.

A 6 h. 15', température 38^4 ; il prend un peu de lait, se trouve dans un état de paralysie, comme s'il était ivre ; sa marche est incertaine ; il vient heurter les objets qui l'entourent.

A 6 h. 35', l'état de paralysie est avancé, il ne peut pas se tenir sur ses pattes ; il retombe immédiatement dès qu'il veut se relever.

A 6 h. 50', la pupille est très dilatée, l'animal a des vomissements, qui continuent jusqu'à 9 h. 20' du soir, alors il commence à se rétablir un peu. Pendant la nuit, l'animal se rétablit complètement; température 37^0.

Donc, la quantité de 0,0018 gr. d'aconitine amorphe, pour un chien de 4,500 gr. ou 0,0004 gr. par kilogr. du poids du corps, ou 0,028 gr. pour un homme de 70 kilogr., prise en une fois, par la voie digestive, peut être toxique.

Les phénomènes produits après ingestion de l'aconitine amorphe, sont analogues aux phénomènes produits après l'injection sous-cutanée.

D'après ces résultats, j'ai fait l'expérience suivante :

Expérience VII.

Chien. Poids : 10 kilogr.

A 2 h. 40' après-midi, température 37^2; je lui ai donné 0,0003 gr. d'aconitine amorphe avec du lait.

A 3 h., la pupille est un peu dilatée, l'animal est gai, il se promène sans aucun trouble organique alarmant.

A 3 h. 25', température 38^3; l'état général est bon ; il est bien portant.

A 4 h. 30', la pupille revient à l'état normal ; pendant la nuit, l'animal n'a présenté aucun trouble organique.

CONCLUSION. De cette expérience on peut conclure que 0,0003 gr. d'aconitine amorphe, donnée par voie digestive, en une seule fois, à un chien de 10 kilogr., a produit une légère modification organique, sans aucun symptôme d'intoxication. On a observé seulement la dilatation de la pupille et l'élévation de la température. *Donc, on peut administrer par la voie digestive à un homme de 70 kilogr., 0,0021 gr. d'aconitine amorphe, sans aucune crainte de danger.*

Influence de l'aconitine amorphe sur les sécrétions.

On sait qu'il y a beaucoup de substances médicamenteuses, par ex., l'atropine, la muscarine, la pilocarpine, etc., qui ont une action assez manifeste sur les sécrétions. C'est ainsi que l'atropine et la daturine produisent une hyposécrétion, alors que la pilocarpine et la muscarine produisent une hypersécrétion.

Dans mes expériences sur l'aconitine amorphe, j'ai recherché l'influence de ce corps sur les sécrétions.

Pour cela j'ai fait les expériences suivantes :

Expérience VIII.

Chien. Poids : 15 kilogr. ; fistule salivaire.

Après l'introduction de la canule dans le canal de Wharton, j'ai compté les gouttes qui s'écoulaient pendant 5 minutes ; j'ai trouvé *9 gouttes*, c'est-à-dire presque 2 gouttes par minute.

Puis, à 10 h. 25' du matin, j'ai injecté dans la veine fémorale 0,0003 gr. d'aconitine amorphe et j'ai compté les gouttes qui se sont écoulées pendant 5 minutes, de 10 h. 25' à 10 h. 30' ; j'ai vu qu'à peine s'écoulaient 3 gouttes, donc moins d'une goutte par minute.

A 10 h. 30', j'ai fait la deuxième injection (0,0001 gr.) et j'ai vu que les gouttes s'écoulaient plus rarement ; cette fois l'intervalle d'une goutte à l'autre était d'une minute et 50 secondes.

J'ai continué de 5 en 5 minutes les injections, jusqu'à la mort de l'animal et j'ai vu que le nombre des gouttes reste le même.

Cette expérience nous montre qu'avant l'injection de l'aconitine amorphe, s'écoulaient presque 2 gouttes par minute, tandis qu'après l'injection, il se passait presque 2 minutes d'une goutte à l'autre. Pour mieux confirmer les résultats de cette expérience, j'ai fait l'expérience suivante :

Expérience IX.

Chien. Poids : 12,500 gr.

A 8 h. 30' du matin, j'ai fait la *trachéotomie*, la *respiration artificielle*, au moyen d'un moteur, puis *une fistule salivaire*.

L'expérience étant bien en train, j'ai mis un peu d'acide acétique dilué sur la langue de l'animal et j'ai vu que le nombre des gouttes de salive qui s'écoulaient par la canule introduite dans le canal de Wharton, s'est accru à 30 gouttes par minute. Alors j'ai fait, dans la veine fémorale une injection avec 0,0003 gr. d'aconitine amorphe.

Immédiatement le nombre des gouttes s'est réduit de 30 à 12 par minute ; j'ai continué l'injection de 5 en 5 minutes jusqu'à la mort de l'animal, par l'arrêt de la respiration, et j'ai vu que le nombre des gouttes reste le même.

De ces expériences on peut conclure que l'aconitine amorphe, à dose thérapeutique, peut avoir une action hyposécrétoire sur l'organisme.

Influence de l'aconitine amorphe sur la respiration.

Voici une de ces expériences avec les tracés graphiques obtenus.

Expérience X (fig. 1).

Chien. Poids : 9,700 gr. Anesthésie au chloroforme. *Trachéotomie* et introduction de la sonde œsophagienne.

A 3 h. 50', j'ai pris le tracé graphique *(a)* ; puis

A 3 h. 58', j'ai fait dans la veine fémorale une injection de 0,0003 gr. d'aconitine amorphe ; et après 2 minutes,

A 4 h., j'ai pris le tracé graphique *(b)*.

A 4 h. 3', on lui fait la deuxième injection et

A 4 h. 5', on prend le tracé graphique *(c)*.

A 4 h. 7', on lui fait une troisième injection et

A 4 h. 9', on prend le tracé graphique *(d)*.

A 4 h. 11', survient une syncope qui tient 45 secondes et puis la respiration recommence avec le même rhythme qu'avant la syncope.

J'ai répété plusieurs fois cette expérience, et j'ai obtenu les mêmes résultats.

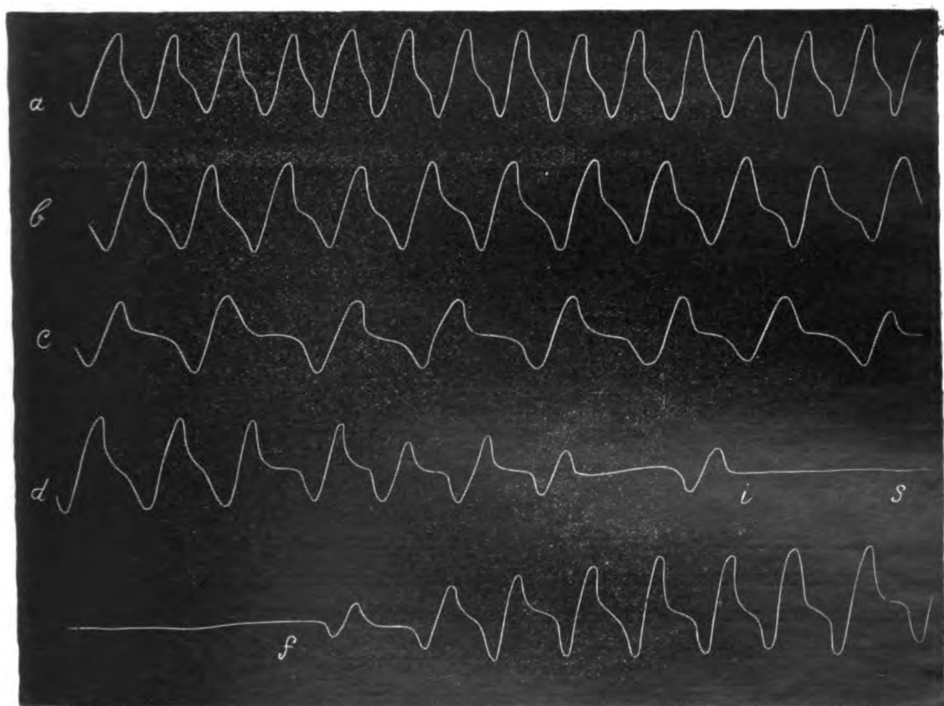


Fig. 1. — *Graphiques de la respiration du chien, pris avec la sonde œsophagienne, avant et après l'injection intraveineuse de l'aconitine amorphe : a)* Tracé graphique pris avant l'injection. — *b)* Tr. graphique pris 2 minutes après la première injection intraveineuse d'aconitine amorphe. — *c)* Tr. graphique pris 2 minutes après la deuxième injection. — *d)* Tr. graphique pris 2 minutes après la troisième injection. — *s)* Syncope durant 45 secondes. — *i)* Commencement de la syncope. — *f)* Fin de la syncope.

De cette expérience on peut conclure que l'aconitine amorphe produit sur la respiration les modifications suivantes :

a) Un ralentissement du rhythme respiratoire;

b) L'inspiration est beaucoup plus longue que l'expiration;

c) Pendant l'inspiration il y a un repos analogue au repos qui se produit après la section des deux pneumogastriques;

d) L'arrêt de la respiration avant la syncope ainsi que le recommencement après la syncope, se produisent dans l'inspiration;

e) Entre l'inspiration et l'expiration il n'existe pas de repos, elles se succèdent immédiatement et régulièrement.

Influence de l'aconitine amorphe sur la circulation du sang.

Pour voir l'influence de l'aconitine amorphe sur la circulation du sang, j'ai encore expérimenté sur les chiens.

Expérience XI (fig. 2).

Chien. Poids : 6,950 gr.; anesthésié au chloroforme.

A 4 h. 7′ après-midi, on a pris, avec le kymographe de Ludwig, le tracé graphique de la pression artérielle dans la carotide.

A 4 h. 9′, on lui injecte 0,0006 gr. d'aconitine amorphe dans la veine fémorale. Pendant l'injection, j'ai pris le tracé graphique *b* et j'ai observé que le niveau du mercure descend de 6 centimètres dans le kymographe.

A 4 h. 12′, on a pris le tracé *c*, fig. 2.

A 4 h. 18′, j'ai fait la deuxième injection et j'ai vu que le niveau du mercure dans le kymographe reste le même.

Pendant l'injection, j'ai pris le tracé *d*, puis successivement les tracés *e*, *f* et *g*, après quoi l'animal a succombé.

Par ces tracés graphiques, on voit que l'aconitine amorphe produit l'abaissement de la pression artérielle et, au commencement, le ralentissement des contractions du cœur, lesquelles immédiatement deviennent de plus en plus accélérées jusqu'à la tétanisation.

Influence de l'aconitine amorphe sur la chaleur animale.

Par toutes les expériences que j'ai faites sur la toxicité de l'aconitine amorphe, on peut se convaincre que l'aconitine amorphe produit, au commencement, une élévation de la température (1—1 ½ degrés) pendant

Dans l'expérience VI, on voit à 4 h. 50′, la température atteindre 37^7 ; à 5 h., on a donné à l'animal 0,0018 gr. d'aconitine amorphe;

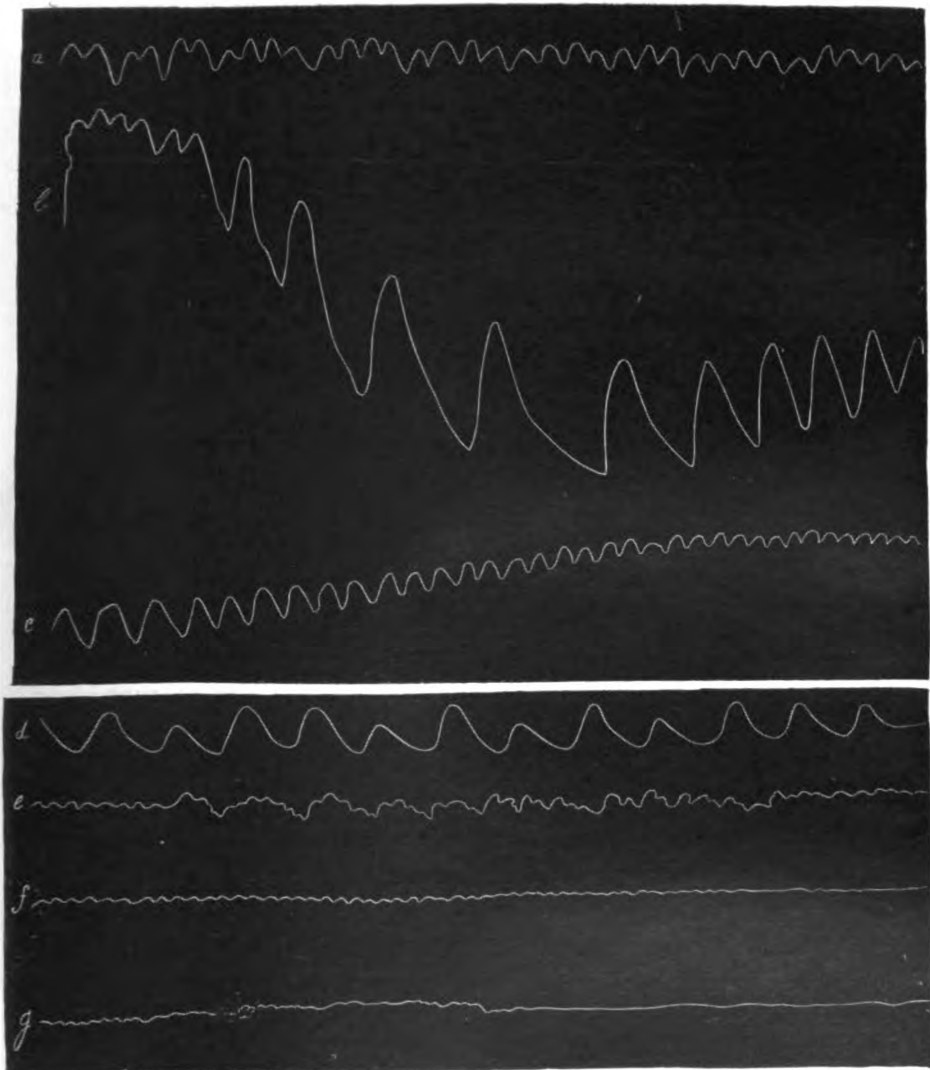


Fig. 2. — *Graphiques de la pression artérielle : a)* Tracé normal. — *b)* Tracé pris pendant l'injection. — *c)* Tracé pris trois minutes après l'injection. — *d)* Tracé pris pendant la deuxième injection. — *e), f)* et *g)* Tracés pris successivement après le tracé ***d***.

à 5 h. 35′, la température est de 38^2 ; à 6 h. 15′ la température est montée à 38^4 ; à 9 h. 20′, la température est redescendue à 37.

Conclusions.

1) L'aconitine amorphe, comme l'aconitine cristallisée et la napelline, se trouve dans plusieurs espèces d'aconits, de la racine desquels on les extrait, d'après les procédés déjà connus.

2) L'aconitine amorphe, dissoute au moyen des acides, a un grand pouvoir de toxicité, quelle que soit la manière de son emploi, soit les injections intraveineuses ou sous-cutanées, soit la voie digestive.

3) En doses toxiques, elle produit, outre les troubles organiques, dont je parlerai tout de suite, la paralysie du train postérieur, qui s'étend aux membres antérieurs et enfin la mort survient par arrêt de la respiratton.

4) D'après les recherches expérimentales, dont je viens de parler, on peut conclure que la dose de 0,01 gr. d'aconitine amorphe, en injection sous-cutanée, de même que la dose de 0,028 gr. par la voie digestive, en une seule fois, peuvent produire des phénomènes de toxicité, chez un homme adulte.

5) La dose thérapeutique, en une seule fois, peut être tout au plus de 0,0014 gr. par injection souscutanée et 0,0021 gr. par voie digestive.

6) L'aconitine amorphe a un pouvoir hyposécrétoire sur les glandes salivaires, surtout quand elle est donnée en doses plus grandes.

7) L'aconitine amorphe a une grande influence sur la respiration; elle produit un ralentissement du rhythme respiratoire; l'inspiration devient plus longue que l'expiration, l'inspiration et l'expiration se succèdent régulièrement.

Pendant l'inspiration, il y a un repos analogue au repos qui se produit après la section des deux pneumogastriques.

Avant ou après la syncope, due à l'aconitine amorphe, l'arrêt de la respiration, de même que le recommencement, se produisent pendant l'inspiration.

8) L'aconitine amorphe produit l'abaissement de la pression du sang et au commencement la rareté, suivie immédiatement d'accélération des contractions du cœur jusqu'à la tétanisation.

9) L'aconitine amorphe a, au commencement, une action hyperthermique sur l'organisme.

Travail de l'Institut de médecine légale de l'Université de Liège.

Recherches sur la nature intime de la toxicité de l'acide oxalique et des oxalates.

PAR

le Dr Victor CORBEY(1).

Introduction.

Les phénomènes que provoque l'introduction, dans l'organisme, de l'acide oxalique et de ses sels sont encore, à l'heure actuelle, entourés d'obscurité. Non seulement la raison qui fait que, seul parmi les acides bibasiques, l'acide oxalique est éminemment toxique nous échappe; mais il semble que l'accord ne soit pas même fait sur les tissus et les organes primitivement entrepris par ce poison.

Nous n'avons pas l'intention de passer ici revue la somme considérable de travaux de toxicologie qui ont été publiés à propos de ces corps. Nous ne signalerons, pour mettre au point la question, que ceux qui ont un rapport direct avec les points que nous désirons spécialement traiter dans ce travail. Pour ce qui concerne le restant de la bibliographie, on consultera avec fruit les excellentes monographies de H. Reichold(2) et de Ed. v. Vietinghoff-Scheel(3).

Le premier auteur qui ait essayé d'interpréter la toxicité spéciale de l'acide oxalique, en se basant sur des recherches expérimentales, est, à

notre connaissance, THOMSON (1). Il conclut, de ses recherches, que l'acide et la muqueuse gastrique se détruisent mutuellement; qu'une partie de l'acide passe dans le sang (qui rougit le papier de tournesol); mais que la cause dernière de la mort réside dans les lésions du cœur et du cerveau, ces deux organes étant « sympathiquement » altérés par suite des modifications de l'estomac.

ORFILA, après avoir soutenu, dans son Traité de Médecine légale, publié en 1821, que l'acide oxalique était un corps irritant à l'égal des acides minéraux, se rattache à l'opinion de CHRISTISON et COINDET, dans l'édition de son traité parue en 1848.

CHRISTISON et COINDET, à la suite de recherches expérimentales, arrivent, en effet, à des conclusions notablement différentes de celles de leurs prédécesseurs. Ils n'ont pas constaté de réaction acide du sang. Pour eux, le poison agit, avant tout, sur le cerveau et la moëlle épinière. Les modifications du côté du cœur et du poumon sont secondaires, dues aux altérations du système nerveux. Une autre conclusion, assez inattendue, de leurs expériences, est que l'acide agit d'autant plus énergiquement qu'il est plus dilué. Une forte dose, très diluée, tuerait par paralysie du cœur; une petite, par altération médullaire (tétanos); une plus faible encore, par dépression cérébrale (narcose). Ils ne parvinrent pas à déterminer le sort de l'acide oxalique dans l'organisme. Ils n'en retrouvèrent pas la moindre trace dans leurs analyses (2).

Nous ne signalons que pour mémoire les travaux de KLOSTERMANN (3), qui pense que l'acide oxalique agit comme caustique et de POMMER (4), qui cherche en vain à retrouver l'acide injecté dans les tissus. WÖHLER (5), qui avait, cependant, publié ses recherches quatre ans avant celles de POMMER, avait constaté que l'acide oxalique se détruit peu ou point dans l'organisme et qu'il reparaît dans l'urine sous forme de sel calcique.

PIOTROWSKY et BOUCHHEIM (6) confirment ces résultats, mais démontrent cependant qu'une partie de l'acide est brûlée dans l'économie.

Dans son traité de Toxicologie, HUSEMANN (7) admet une action

(1) London Medical Repository. III, p. 382.
(2) Edinburgh Medic. and Surgic. Journ., XIX, 1823.

éloignée sur le système nerveux. Cette action est rendue évidente par les phénomènes nerveux de l'intoxication, par la persistance de troubles nerveux après l'intoxication et par les convulsions tétaniques qui, dans certains cas, amènent la mort en quelques minutes. La mort peut, d'ailleurs, parfois être due à une paralysie du cœur.

J. ONSUM, travaillant dans le laboratoire de HOPPE-SEYLER, conclut de ses recherches que la mort est due à l'obstruction des artères pulmonaires par les cristaux d'oxalate de calcium. Dans les thrombi que l'on trouve dans ces artères, on constate, en effet, la présence de nombreux cristaux d'oxalate à côté de caillots fibrineux (1).

Cette opinion fut réfutée par CYON qui ne constata rien de semblable chez ses animaux et qui attribue la mort à la paralysie du cœur (2). Il s'agit là, selon lui, d'une action toute spéciale à l'acide oxalique et à ses sels.

Cette action n'est donc nullement comparable à celle des autres acides. D'ailleurs, tandis que ceux-ci amènent la mort du cœur, après un ralentissement considérable du pouls, l'acide oxalique provoque une accélération notable des pulsations. Les convulsions et la dyspnée doivent être attribuées à l'ischémie que produit dans le cerveau et la moëlle allongée la faiblesse du cœur.

ALMEN se rangea, au contraire, à l'avis d'ONSUM (3) et fit valoir, contre les expériences de CYON, que la majeure partie de l'acide injecté ne devait pas être entrée dans la circulation, mais avait été transformée sur place, à l'endroit de l'injection, en oxalate de calcium, grâce au chlorure de calcium introduit préalablement dans le sang. Il trouva, dans les poumons des souris, des embolies, et dans les reins, de nombreux cristaux d'oxalate de calcium.

RABUTEAU (4), constatant, après l'empoisonnement, une coloration du sang analogue à celle que l'on observe dans l'intoxication oxycarbonée, est disposé à voir, dans l'acide oxalique, un poison du sang.

UPPMANN conclut, de ses expériences chez le chien, que l'acide oxalique, administré par la voie gastrique, n'est pas toxique (5). Ce résultat, au moins surprenant pour tous ceux qui ont étudié l'action du poison chez cet animal, est expliqué par PFEIFFER de la façon suivante : le chien possède, à l'état normal, une si grande quantité de phosphate calcique dans le tractus

(1) Arch. f. pathol. Anatom. u. Physiol. Bd. XXVIII, 1863, p. 236.

(2) Arch. f. Anatomie u. Physiologie, 1866, p. 196.

(3) Läkareförenings Förhandl. Bd. 88, p. 265, 1868.

(4) Comptes-rendus de la Société de Biologie, 1874, p. 59.

(5) Allgemeine med. Centralzeitung, 1877.

gastro-intestinal, que l'acide oxalique introduit dans le tube digestif s'y transforme en oxalate de calcium insoluble(1).

Les travaux les plus importants au sujet de l'acide oxalique, sont certainement ceux de KOBERT et KÜSSNER, d'une part(2), et de KOCH, d'autre part(3).

Ces travaux ont eu le mérite d'être exécutés avec des méthodes physiologiques plus parfaites que les précédents. Le premier arrive à cette conclusion importante que l'acide oxalique n'est pas un poison du cœur, mais bien un poison du système nerveux central. Cette opinion se base principalement sur deux constatations : d'abord, la baisse de pression sanguine qui accompagne l'empoisonnement aigu ne se produit pas si l'on coupe la moëlle cervicale préalablement à l'injection du poison; ensuite, alors que la pression est quasi tombée à zéro, on peut la faire remonter, en partie au moins, en pratiquant la respiration artificielle. Les autres résultats de KOBERT et KÜSSNER sont surtout relatifs à la présence, dans les reins et dans l'urine, de cristaux d'oxalate de calcium de diverses formes et n'ont pour nos recherches spéciales qu'un intérêt relatif. Signalons, pourtant, ce fait que la coloration rouge du sang ne serait pas due, comme RABUTEAU semblait le croire, à la formation, dans l'économie, d'oxyde de carbone aux dépens de l'acide oxalique. Signalons aussi la présence constatée par ces deux auteurs, dans l'urine, d'une substance réductrice dont ils n'ont pu déterminer la nature.

Les recherches de KOCH, de même que celles de KOBERT et KÜSSNER, ont établi que la pression sanguine n'est influencée par l'injection de solutions d'oxalate sodique de 1 à 10 °/₀ que quand la dose toxique est atteinte. A ce moment, la pression sanguine baisse rapidement. Le pouls reste, pendant longtemps, sans modification appréciable, autre qu'un peu d'arythmie (dicrotisme et tricrotisme). Quand la dose toxique est atteinte, il se ralentit. Si le poison a été administré per os, ou de toute autre façon, et que, immédiatement après la mort de l'animal, on lui ouvre le thorax, on constate que le cœur continue à battre. Si l'on a prolongé la vie par la respiration artificielle, le cœur ne bat plus au moment où l'on ouvre le thorax; mais le myocarde est encore excitable. La respiration ne se modifie

cette dose est atteinte, les mouvements repiratoires se ralentissent et la mort arrive par asphyxie. Dans les empoissonnements subaigus et chroniques, la respiration est ralentie et superficielle, à cause de la parésie des muscles respiratoires.

Du côté du système nerveux, les symptômes les plus ordinaires sont des phénomènes de dépression, se traduisant par un état soporeux, une absence de mouvements spontanés. Quand on force l'animal à marcher il exécute des mouvements ataxiques. Plus tard, il se produit une paralysie complète, sensible et motrice. Les convulsions ne se produisent pas dans l'empoisonnement chronique. Dans l'empoisonnement aigu elles surviennent parfois, sans que l'on puisse déterminer les motifs qui les font apparaître. Quand elles se produisent, elles simulent, à s'y méprendre, un empoisonnement par la strychnine.

Ni Kobert et Küssner, ni Koch n'ont constaté de lésions du tube digestif dans l'intoxication oxalique, au moins dans l'intoxication par les oxalates neutres. Tout ce qu'ils signalent, ce sont des incrustations de la muqueuse par des cristaux d'oxalate calcique de forme variée.

Les recherches de Lesser (1) dans des cas d'intoxication chez l'homme, n'ont fait que confirmer les résultats expérimentaux de ces auteurs. C'est, au dire de Lesser, d'une façon constante que l'on constate des cristaux d'oxalate calcique dans les reins. Dans un cas dans lequel la mort s'était produite 15 minutes après l'absorption d'une dose de 15 grammes dissous dans 1/2 à 3/4 litre d'eau, les cristaux étaient si abondants dans les canalicules contournés qu'on pouvait déjà soupçonner leur présence d'après le simple examen macroscopique.

La diminution notable de la secrétion urinaire ou même l'anurie complète que l'on observe dans l'intoxication oxalique et que Kobert et Küssner ont spécialement signalées, ont été relevées cliniquement par Fränkel (2). Dans un cas d'intoxication par le sel d'oseille, il constate une anurie à peu près totale pendant 4 jours. Le 5me jour le malade élimine 430 gr. d'urine contenant 2,48 gr. d'urée. Le 6me, 249 gr. d'urine contenant 4,73 gr. d'urée; le 8me, 905 gr. d'urine, contenant 9,77 d'urée. Puis la sécrétion augmente rapidement, et le 9me jour, le malade élimine 3120 gr. d'urine contenant 31,82 gr. d'urée. Fränkel en conclut, peut-être un peu hâtivement, que la diminution de la sécrétion urinaire ne tient pas

(1) *Die anatom. Veränder. des Verdauungskan. durch Aetzgifte.* Virchow's Arch. Bd. LXXXIII, p. 193.

(2) *Ueber Oxalsäurevergift.* Zeitschr. f. klin. Med. 1881, Bd. II, p. 664.

à une diminution de la formation de l'urée. Il en résulterait donc que l'acide oxalique n'a pas altéré la nutrition. Mais on peut se demander si les chiffres extraordinaires, observés par FRÄNKEL, ne sont pas dûs, partiellement tout au moins, à une influence que l'acide oxalique exerce sur les échanges nutritifs. Ce qui empêche FRÄNKEL de l'admettre, c'est que la quantité totale d'urée est inférieure à celle que l'on observe dans l'inanition. Mais, si l'on réunit les deux facteurs, inanition et altération toxique de la nutrition, on parvient plus facilement à interpréter le chiffre anormalement bas de l'urée.

Cette action retardatrice de l'acide oxalique sur la nutrition est, en effet, admise par les auteurs qui se sont occupés de cette étude. KOBERT particulièrement(1) dans son Traité de Toxicologie, déclare que la nutrition est extrêmement ralentie, parce que, dit-il, le sang et tous les tissus ne sont plus en état de fonctionner normalement.

On pourrait aussi considérer comme un signe du ralentissement des fonctions de la nutrition l'apparition, dans les urines, d'une substance réductrice que KOBERT et KÜSSNER ont été les premiers à signaler et que SARGANEK(2) a rencontrée une fois sur quatorze chez l'homme. Mais KOBERT et KÜSSNER disent expressément (loco citato, p. 235) que cette substance ne dévie pas le plan de polarisation et n'est pas fermentescible.

Il est donc assez étonnant de voir KROHL, travaillant sous la direction de KOBERT(3), dire que « l'apparition du *sucre* s'explique par la diminution de l'alcalinité du sang ». Nous n'avons pu, malheureusement, nous procurer le travail original qui ne nous est connu que par un court referat.

Cependant, v. VIETINGHOFF-SCHEEL, qui a travaillé sous la direction de KOBERT, déclare aussi que la substance réductrice n'est pas du sucre, car elle ne fermente pas. Il est plutôt disposé à la considérer comme un acide glycuronique.

Il est donc difficile de considérer l'apparition d'une substance réductrice comme un indice du ralentissement de la nutrition, puisqu'elle ne paraît pas être du sucre.

KOBERT et KÜSSNER ont prétendu que l'acide oxalique n'était pas un poison du cœur et que son action sur la pression sanguine s'expliquait, à

contre cette manière de voir et, en conclusion de quelques expériences sur des animaux (weniger Thierversuche, dit REICHOLD), déclare que l'action toxique se porte en toute première ligne sur le cœur. GEUE (1) arrive aux mêmes conclusions. Si l'on pratique des circulations artificielles dans le cœur de grenouille isolé, avec une solution d'oxalate sodique à 1/2000, la quantité de sang qui passe dans le cœur devient rapidement plus de deux fois moindre. Le chlorure de calcium supprime cet effet; ainsi que SYDNEY RINGER (et non RINGER DE SYDNEY, comme l'écrit REICHOLD) l'avait déjà constaté (2).

Un autre élève de KOBERT, NEUBERG, a d'ailleurs repris la question et est arrivé aux mêmes résultats que GEUE (3). Des circulations artificielles dans le cœur de grenouille lui ont démontré que, à des doses de 1/1700, l'oxalate sodique arrête instantanément le cœur qui ne se remet plus en mouvement sous l'influence de l'atropine. D'autre part, fait important, chez la grenouille, l'action sur le cœur est plus précoce que l'action sur le système nerveux. A un moment où les pulsations sont déjà très faibles, à peine perceptibles, l'animal exécute encore des mouvements très étendus, replie les cuisses quand on les étend et oppose une certaine résistance à ces mouvements passifs.

Tous les auteurs que nous avons cités sont d'accord pour admettre que, dans l'organisme intoxiqué par l'acide oxalique, il se produit une précipitation de cristaux d'oxalate de calcium. v. VIETINGHOFF a consacré une bonne partie de son intéressant travail à la description des diverses formes cristallines sous lesquelles ce corps se présente dans l'organisme, ainsi qu'à leur localisation dans les différents tissus.

Mais la formation d'oxalate de calcium ne peut constituer que l'un des côtés de l'action élémentaire du toxique.

Ce serait, tout d'abord, une erreur de croire que l'antidotisme relatif existant entre les sels de calcium et les oxalates solubles soit uniquement dû aux propriétés précipitantes que les premiers exercent sur les derniers.

Sous ce rapport, rien de plus intéressant que l'étude de l'influence des oxalates sur la coagulation du sang. Depuis qu'ARTHUS et PAGÈS ont démontré que les oxalates solubles suspendaient la coagulation du sang en dehors de l'organisme et que cette propriété ne se manifestait plus si

l'on ajoutait au sang un sel calcique, on s'est plu à considérer le fait comme dû simplement à la précipitation des oxalates. Or, d'après les recherches de v. Vietinghoff, il n'en serait pas ainsi. Il s'agirait d'une propriété bien spéciale aux sels de calcium et que, seuls de tous les métaux alcalino-terreux, présenteraient le calcium et le strontium. Les sels de baryum et de magnésium ne seraient pas capables de rendre au sang, devenu incoagulable par l'addition d'oxalates solubles, sa coagulabilité.

Ce ne serait pas le sang seul dont la coagulabilité serait ainsi suspendue. Hammarsten(1) a constaté le même fait pour la caséine que le ferment du lab ne parviendrait plus à coaguler si l'on y ajoute préalablement un oxalate. Pour ce qui concerne cette fermentation, v. Vietinghoff a constaté le même fait que pour la coagulation du sang, c'est-à-dire que les sels de baryum et de magnésium n'empêchent pas l'action suspensive des oxalates.

Cavazzani(2) a démontré que les oxalates de potassium et de sodium jouissaient aussi de la propriété d'empêcher la coagulation du plasma musculaire. Pour lui, cette particularité rend compte de l'action paralysante que les oxalates exercent sur les muscles. Il considère, à l'exemple de Hermann, qu'il existe les plus grandes analogies entre la rigidité cadavérique et la contraction musculaire. Quand un muscle se contracte, c'est qu'il se produit une coagulation (momentanée?) du myosinogène. Si l'on empêche celui-ci de se coaguler par un oxalate, on empêche, du même coup, la contraction de se produire. Mais Cavazzani va plus loin. Ayant observé que l'injection d'oxalate, chez les grenouilles, donne lieu, tout d'abord, à une paralysie complète de tous les centres nerveux, puis à la mort, et que l'injection consécutive d'un sel de calcium, en proportions déterminées, peut rétablir, en quelques instants, toutes les fonctions nerveuses et sauver les grenouilles d'une mort certaine, il se demande si, peut-être, les fonctions nerveuses ne sont pas, elles aussi, subordonnées à un processus de coagulation.

Looke a confirmé les résultats de Cavazzani au moins en ce qui concerne l'action des oxalates sur le plasma musculaire(3).

Une théorie qui a, tout au moins, aussi le mérite de l'originalité, a

pas un poison pour tous les êtres vivants. Les plantes à chlorophylle et les animaux en général sont très sensibles à son action. Mais, les champignons inférieurs y résistent fort bien. Leur développement n'est pas plus entravé par sa présence que par celle de l'acide tartrique.

Löw avait conclu que les oxalates sont toxiques pour les plantes à chlorophylle parce que leurs noyaux et la chlorophylle contiennent une combinaison de la nucléine avec le calcium. Si le calcium se précipite sous forme d'oxalate insoluble, l'état de turgescence (Quellungszustand) de la cellule est modifié, ce qui entraîne une altération de la structure et une transformation chimique de la matière vivante. Il se demande si les mêmes conclusions ne s'imposent pas pour le noyau de la cellule animale.

Comme on le voit, il ne ressort pas nettement des recherches des différents auteurs que nous venons de citer que la toxicité si spéciale de l'acide oxalique soit due à sa manière de se comporter vis-à-vis des sels de calcium. On pourrait se demander si cette toxicité ne tient pas à son faible poids moléculaire comparé à celui des autres acides bibasiques.

Heymans, en 1889, a étudié cette question, en s'adressant aux homologues de l'acide oxalique, l'acide malique, le succinique et le pyrotartrique. Chez une grenouille de taille moyenne, un centigramme d'acide oxalique peut être considéré comme la dose mortelle. Pour l'acide malique la dose est deux fois plus forte. Pour l'acide succinique elle est de 4 à 5 fois plus considérable. Or, les poids moléculaires de ces trois acides sont respectivement 90, 104 et 118. Il n'y a donc pas de relation nette entre la toxicité de ces acides et leurs poids moléculaires (1).

Il nous resterait à citer, comme s'occupant de l'action élémentaire de l'acide oxalique, le travail de Curci (2). Les conclusions nous en ont paru assez obscures. Voici ce que nous avons cru en comprendre : L'acide oxalique a l'action commune à tous les acides, c'est-à-dire qu'il agit par le groupe carboxyle. Il n'y a pas d'action spécifique, directe, paralysante ou excitante sur le système nerveux. Sa grande activité dépend de ce que sa molécule n'est faite en réalité que de deux groupes carboxyles.

Krohl, dont nous avons signalé déjà le travail, pense d'ailleurs aussi que l'activité spéciale de l'acide oxalique dépend de la présence du groupe : —CO—CO—, et que tous les corps qui renferment ce groupe (oxalates, oxamide, oxalurate ammonique) présentent une action analogue. Cette action serait, à beaucoup d'égards, analogue à celle de l'oxyde de carbone.

(1) Du Bois Reymond Arch. 1889, p. 168.

(2) *La Terapia Moderna*. Rft in Arch. ital. de Biol., vol. XVIII, p. 329.

Nous ferons cependant remarquer que KOBERT, sous la direction duquel le travail de KROHL a été exécuté, dit en parlant de l'action de l'acide oxalique sur la nutrition (Lehrb. d. Intoxikat, p. 217), que ce corps ralentit les échanges nutritifs, tandis que, en parlant de l'oxyde de carbone (p. 527) il déclare, d'après FRÄNKEL, que ce gaz provoque une augmentation énorme de la destruction de l'albumine. Il s'agit là cependant bien d'une action primitive élémentaire, que deux corps aussi voisins physiologiquement l'un de l'autre devraient présenter identique...

Si nous essayons de résumer les faits principaux qui semblent acquis par nos devanciers, nous voyons que la plus grande obscurité continue à planer sur la nature intime de l'activité toxique spéciale de l'acide oxalique.

Tandis que certains auteurs veulent n'y voir que le résultat de l'affinité spéciale de cet acide pour les sels calciques, ou plutôt du fait qu'ils précipitent ces derniers de leur solution, d'autres le considèrent comme un poison du sang ou des tissus au même titre que l'oxyde de carbone.

Dans les premiers nous rangerons tout d'abord ONSUM, qui croit que la mort est amenée par des embolies pulmonaires d'oxalate calcique. Il faut citer aussi FRÄNKEL qui pense que la plupart des symptômes peuvent, dans l'empoisonnement subaigu, au moins, s'expliquer par des infarcti rénaux. CAVAZZANI, qui admet que la coagulation musculaire et nerveuse (?) est suspendue par l'acide oxalique et peut réapparaître sous l'influence de l'injection de sels calciques, doit également être considéré comme appartenant à cette catégorie. Enfin LOEW qui pense que l'acide oxalique est capable de désorganiser certaines nucléines contenant du calcium, ne se sépare pas essentiellement des auteurs précédents.

RABUTEAU est le premier qui ait tenté d'établir une analogie entre l'activité de l'oxyde de carbone et celle des oxalates. Cette analogie avait déjà été constatée implicitement par TARDIEU (1) et même par MITSCHERLICH (2) qui ont constaté la couleur rouge du sang des individus ou des animaux empoisonnés. Néanmoins comme nous l'avons vu, personne n'a jamais pu démontrer la présence d'oxyde de carbone dans le sang. C'est donc par voie d'analogie, nous semble-t-il, que KROHL a pu

par les oxalates, les opinions sont aussi très partagées. KOBERT, après les avoir considérés comme résultant d'une action sur le système nerveux, semble aujourd'hui d'un avis différent si l'on en juge par les publications sorties de son Institut et spécialement par le travail de NEUBERG. Il admet, pour ce qui concerne le cœur au moins, une action élective, indépendante du système nerveux. Cette opinion est soutenue par OTTERBEIN, par GEUE et, jusqu'à un certain point aussi, par CAVAZZANI. Ce dernier va plus loin et prétend expliquer la plupart des phénomènes par une action sur le système musculaire.

Nous avons, dans ce travail, essayé d'élucider quelques uns des points laissés obcurs par nos devanciers.

Il nous a été inspiré par quelques autopsies médico-légales à propos de morts dont la pathogénie nous paraissait difficile à interpréter.

I. — Etude graphique des phénomènes circulatoires de l'intoxication oxalique chez les mammifères.

Les seuls auteurs qui se soient spécialement occupés de l'étude des modifications des phénomènes circulatoires que provoque l'introduction de l'acide oxalique ou de ses sels dans l'économie des mammifères, sont, à notre connaissance, KOBERT et KÜSSNER et KOCH.

Les résultats de ces auteurs sont assez contradictoires. Tandis que les premiers affirment que ces corps ne sont pas des poisons du cœur, que l'abaissement de pression sanguine, l'arythmie et le ralentissement du pouls, le ralentissement de la respiration ne dépendent d'autre chose que des modifications apportées au système nerveux central, KOCH pense que ces corps sont réellement des poisons du cœur et le démontre, tant par des expériences sur le cœur de grenouille que par des recherches chez les mammifères. Sous ce rapport, ce travail semble infiniment mieux conçu et exécuté que celui de KOBERT et de KÜSSNER et, pour tout observateur consciencieux, ne laisse aucune place au doute en ce qui concerne la valeur des conclusions.

Néanmoins, on peut reprocher à ces expériences d'avoir toujours été faites de la même façon, de n'avoir utilisé, pour l'introduction du toxique que la voie veineuse et de ne pas reproduire, par conséquent, ce qui se passe dans la plupart des cas d'empoisonnement accidentel ou suicide.

C'est la raison pour laquelle nous avons, dans nos recherches, spécialement utilisé la voie gastrique. Il y avait des raisons de croire que ce modus faciendi pouvait imprimer une allure toute différente aux phénomènes circulatoires et respiratoires, à cause, précisément, de la sensibilité de la

muqueuse gastro-intestinale. On était même en droit de se demander si, dans ces conditions, en raison de l'irritation de cette muqueuse, les troubles circulatoires et respiratoires ne seraient pas quasi exclusivement sous la dépendance de troubles nerveux réflexes, s'ils n'allaient pas revêtir la forme, l'allure générale, aujourd'hui assez bien connue, du shock traumatique.

Sous ce rapport, notre attente a été déçue. Ainsi qu'on le verra par nos protocoles d'expériences et par les graphiques que nous avons obtenus, quelle que soit la forme sous laquelle l'acide oxalique arrive dans l'estomac, les symptômes que son ingestion provoque sont comparables à ceux que détermine l'injection intraveineuse. C'est à peine si l'on observe, au début, une légère hausse de pression.

Notons, d'ailleurs, que les doses que nous avons injectées en une fois ont toujours été assez considérables, de manière à reproduire, autant que possible, ce que l'on observe dans la pratique. KOCH, utilisant des doses considérablement moins élevées que les nôtres et se servant de la voie intraveineuse, a souvent observé, après une légère baisse, une hausse assez forte, passagère aussi d'ailleurs et suivie bientôt d'une baisse durable et s'accentuant progressivement plus ou moins vite suivant la totalité de la dose injectée.

Voici le protocole d'une expérience de ce genre :

8 janvier. Chien de 10 kilogr. Manomètre dans la carotide; la respiration n'est pas spécialement inscrite à l'appareil de ROTHE.

Temps	Pression carotidienne en millimètres	Pulsations en 20 secondes	Respirations en 40 secondes
5 h. 08'	134	36	6
5 h. 09'	Injection dans l'estomac de 200 c.c. d'oxalate acide de potassium; ligature de l'œsophage.		
5 h. 12'	144	45	7
5 h. 16'	134	35	6
5 h. 20'	171	32	7
5 h. 24'	169	29	6
5 h. 28'	163	30	7
5 h. 32'	163	29	5
5 h. 36'	155	30	6
5 h. 40'	144	26	8
5 h. 44'	147	30	5
5 h. 48'	143	30	6

Temps	Pression carotidienne en millimètres	Pulsations en 20 secondes	Respirations en 40 secondes
6 h. 16′	119	44	10
6 h. 20′ Caillot dans la canule carotidienne.			
6 h. 24′	104	42	12
6 h. 28′	99	37	16
6 h. 32′	91	24	?
6 h. 36′ Nombreux faux pas du cœur.			
6 h. 40′	68	19 (la respiration ne peut plus se compter d'après les variations de la pression sanguine).	
6 h. 44′	46	17	
6 h. 48′	15 Nombreux faux pas du cœur.		
6 h. 52′	44	17 (cornées toujours sensibles).	
6 h. 56′	33	17	
7 h. 45′	45	15	
7 h. 04′	46	17	
7 h. 08′	59	29	
7 h. 12′	45	28	
7 h. 16′	43	29	
7 h. 20′	22	21	
7 h. 24′ Mort de l'animal.			

Comme on le voit, la hausse de pression qui suit chaque injection dans l'œsophage est passagère et ne peut guère s'expliquer par la très légère accélération du pouls que l'accompagne. Elle existe, d'ailleurs, encore à un moment où les pulsations sont revenues à leur fréquence normale ou à peu près, ou même sont devenues plus rares.

La hausse de pression est-elle due à une augmentation de la force des battements du cœur? Bien que nous croyions pouvoir, dans la suite, à l'exemple de nos devanciers, démontrer que l'acide oxalique diminue la force des contractions cardiaques, il se pourrait que le toxique n'ait pas encore, à ce moment, été résorbé en quantité suffisante pour déterminer cet affaiblissement. Les graphiques obtenus nous paraissent démontrer que, à ce moment, il ne peut être question d'une augmentation de l'énergie de ces battements.

Les pulsations, prises isolément, ne sont certainement pas plus élevées après qu'avant l'action de l'acide oxalique. L'augmentation de pression ne peut donc, s'il en est ainsi, être due qu'à une excitation du centre vasomoteur. Cette excitation est bien compréhensible si l'on songe à l'action irritative intense que l'acide oxalique doit exercer sur la muqueuse gastrique. Elle doit donc ne pas se produire si l'on supprime les voies de conduction nerveuse qui relient l'estomac au centre vasomoteur.

Nous aurons, dans la suite, l'occasion de démontrer qu'il en est bien ainsi et que la hausse de pression est, en somme, un phénomène secondaire, épisodique, dépendant de cette action irritante de l'acide oxalique.

Si l'on fait abstraction de la période pendant laquelle cette action irritante peut s'exercer, on constate, au contraire, que la pression sanguine va s'affaiblissant de plus en plus.

Cependant, et ceci prouve encore que cet affaiblissement de la pression n'est pas dû à l'épuisement du centre vaso-moteur, cependant, disons nous, une nouvelle injection d'oxalate dans l'estomac, pratiquée à 6 heures, fait encore légèrement remonter la pression sanguine. Mais cette hausse est plus passagère encore que la première. En dix minutes, la pression redescend en dessous du niveau qu'elle occupait au début de l'expérience, avant l'administration du toxique.

Il ne peut être question, à ce moment, pourtant, d'incriminer le ralentissement du pouls comme cause de cette diminution de pression. Les pulsations sont, au contraire, plus fréquentes qu'avant la seconde injection (39 au lieu de 30). En réalité, elles sont aussi beaucoup moins énergiques, ainsi qu'en témoigne l'examen du graphique vers 6 h. 12'.

Bien que l'on puisse, en l'absence d'expériences prouvant, jusqu'à présent, le contraire, se demander si cette faiblesse apparente des pulsations n'est pas le fait d'une parésie débutante du centre vaso-moteur, le cœur présente, peu de temps après, tant de signes manifestes d'affaiblissement que, dès maintenant, on peut dire qu'il est la principale cause de la baisse de la pression sanguine.

C'est, tout d'abord, un ralentissement des pulsations. Il ne s'agit plus de ce ralentissement périodique que l'on avait au début et qui, par sa périodicité, témoignait déjà de son origine bulbaire, pneumogastrique. C'est un ralentissement uniforme, qui peut donner à chaque pulsation isolée un aspect d'énergie, mais qui se complique bientôt de faux pas du cœur. Celui-ci cesse de battre pendant plusieurs secondes (douze et plus), puis, se remet à battre de façon très irrégulière.

Néanmoins cette allure du pouls n'indique pas encore que la mort du

pas deviennent plus fréquents et plus prolongés. Les contractions du cœur parviennent à peine à élever la pression au dessus de zéro. La mort définitive du cœur ne tarde pas à se produire.

Quelle est exactement la part qui revient au système nerveux dans les troubles que nous venons de signaler?

Pour résoudre cette question, nous avons tout d'abord, préalablement à l'introduction du poison dans l'estomac, sectionné les deux pneumogastriques au niveau du cou. Les résultats que nous avons obtenus sont consignés dans le protocole suivant :

15 janvier. Chien de 7150 gr. Manomètre dans la carotide; pneumographe de KNOLL.

Temps	Pression carotidienne en millimètres	Pulsations en 20 secondes	Respirations en 40 secondes
5 h. 19'	103	22	11
5 h. 23'	Section des 2 vagues au cou.		
5 h. 23'	160	37	7
	Injection dans l'estomac de 200 gr. acide oxalique à 10 %.		
5 h. 27'	157	34	6?
5 h. 31'	134	33	5
5 h. 35'	124	38	8
5 h. 39'	112	36	9
5 h. 43'	97	37	10
5 h. 47'	96	40	11
5 h. 51'	99	36	8
5 h. 55'	86	35	6
	On injecte de nouveau, dans l'estomac, 200 gr. d'acide oxalique à 10 %.		
5 h. 59'	73	29	6
6 h. 03'	78	27	5
6 h. 07'	? caillot dans la canule carotidienne.		
6 h. 10'	68	28	6
6 h. 14'	63	27	6
6 h. 18'	45	21	6
6 h. 22'	39	18	6
6 h. 26'	42	17	5
6 h. 30'	36	17	6
6 h. 34'	23	15	?
6 h. 38'	17	16	7
6 h. 42'	13	15	7
6 h. 46'	10	14	7
6 h. 50'	3	15	6
6 h. 54'	0	0	3
6 h. 58'	0	0	0

Au point de vue de la marche du pouls et de la pression sanguine, cette expérience fournit des résultats fort intéressants.

Malgré la section des vagues, nous observons ici aussi une accélération, momentanée au moins, des pulsations. Toutefois, cette accélération est plus lente à se produire que dans l'expérience précédente, bien que, cependant, la solution employée soit plus irritante. Elle est même précédée d'un ralentissement notable. Il ne peut donc s'agir ici d'une accélération réflexe, due, par exemple, à une irritation des nerfs accélérateurs du cœur. D'ailleurs, la section des nerfs vagues au cou empêcherait cette irritation de se transmettre à la moëlle allongée. Les deux seules interprétations possibles de cette accélération sont donc, ou bien que le poison agit sur les fibres terminales des nerfs accélérateurs, ou bien sur leur origine dans la moëlle allongée.

Si l'on tient compte de la précocité de l'accélération des pulsations quand on n'a pas sectionné les vagues, il faut, d'autre part, admettre que cette accélération tient, soit à une parésie du centre du vague cardiaque, soit à une excitation réflexe du centre des nerfs accélérateurs. Cette dernière s'observe d'ailleurs fréquemment dans les irritations traumatiques intenses (excitation du sciatique) et a été signalée par POLIS(1) dans la commotion cérébrale par coups de feu. Il n'y aurait donc rien d'étonnant à ce qu'elle se produisît aussi dans le cas qui nous occupe.

L'acide oxalique pourrait donc accélérer les battements du cœur de deux façons : tout d'abord, quand il est ingéré par la voie gastrique, les nerfs vagues étant intacts, par excitation réflexe du centre des nerfs accélérateurs; ensuite, dans l'intoxication avancée, en irritant directement les extrémités terminales ou le centre même des nerfs accélérateurs. Nous démontrerons plus loin que son action se porte vraisemblablement sur les centres.

Nous avons dit précédemment que l'augmentation de pression artérielle que l'on observe après l'injection d'acide oxalique dans l'estomac d'un animal à pneumogastriques intacts, ne pouvait s'expliquer par la très légère accélération des battements du cœur qui suit cette injection et qu'il fallait, en majeure partie, l'attribuer à une excitation réflexe du centre vaso-moteur. Ce qui se passe dans l'expérience actuelle est une première démonstration de la chose : la section des vagues au cou, en même temps

par conséquent, plus se faire sentir sur les centres bulbaires et spécialement sur le centre vaso-moteur. L'absence d'excitation réflexe de ce centre explique l'absence de hausse de pression que nous observons dans ce cas.

Dans le cas présent, l'acide oxalique ne peut manifester son influence réflexe sur le système nerveux central et tenir, par conséquent, la pression sanguine à un niveau élevé. Ce qui se produit surtout, c'est son action sur le cœur, action déprimante que nous établirons plus tard. Aussi voit-on la pression, au lieu de monter après l'injection d'acide oxalique, baisser d'une façon continuelle et presque sans à coup.

Nous nous sommes abstenus d'interpréter le ralentissement progressif, considérable, que les pulsations du cœur présentent vers la fin de l'intoxication oxalique. Tout au plus avons-nous laissé supposer que ce ralentissement témoignait, avant tout, d'un affaiblissement du cœur lui-même. On pourrait se demander, cependant, si ce ralentissement ne reconnaît pas, en partie, comme cause une irritation du centre bulbaire du vague cardiaque. L'expérience actuelle prouve bien que cette irritation est absolument hors de cause.

Tout au plus les faux pas du cœur ont-ils semblé un peu moins fréquents dans cette expérience que dans la précédente et la baisse de pression a-t-elle été un peu moins interrompue par des alternatives de hausse et de chute, résultant de ces faux pas.

Il ne faudrait pas croire, cependant, que le tableau que nous venons de donner des altérations de la circulation soit le seul possible. Il existe des variantes assez importantes, en apparence, tenant, en réalité, à l'irritation plus ou moins vive, directe ou réflexe, des centres que l'intoxication gastro-intestinale met en jeu.

Nous donnons, comme exemple de ces anomalies, le protocole de ce qui s'est passé chez un chien de 6,500 gr. (14 janvier), auquel nous avons injecté, dans l'estomac, 200 gr. d'une solution à 10 °/₀ d'acide oxalique. Les inscriptions graphiques sont les mêmes que dans l'expérience précédente. Seulement, nous avons sectionné les vagues au cou vers la fin de l'expérience, alors que le pouls battait avec une lenteur extraordinaire et que nous pouvions supposer une intervention de ces nerfs.

Temps	Pression carotidienne en millimètres	Pulsations en 20 secondes	Respirations en 40 secondes
6 h. 53'	114	43	8—9
6 h. 55'	114	50	12
6 h. 57'	114	55	13
6 h. 59'	77	22	14
7 h. 01'	32	15	16
7 h. 03'	32	4	16
7 h. 05'	27	3	37
7 h. 07'	18	2 (sect. des vagues)	
7 h. 08'	0	0	6
7 h. 09'	0	0	3
7 h. 10'	0	0	2
7 h. 11'	0	0	0

Ce qui frappe, avant tout, dans cette expérience, c'est la très grande accélération des battements du cœur qui va s'accentuant jusque vers la fin de l'animal. Il ne semble pas, ici non plus, que cette accélaration tienne à une parésie du vague cardiaque. Une preuve, à côté de celles que nous avons déjà données à propos des autres expériences, réside dans l'allure des pulsations qui sont nettement accélérées à l'inspiration et ralenties à l'expiration, comme elles l'étaient avant l'empoisonnement. On sait que FREDERICQ et ses élèves ont démontré(1) que, à l'état normal, chez le chien, se produit, pendant l'inspiration, une hausse de la pression sanguine, grâce à l'accélération des pulsations cardiaques à ce temps de la respiration, accélération due à une diminution de l'influence inhibitrice du vague. La persistance de ces variations montre donc que le vague cardiaque a conservé son tonus et qu'il ne peut être question d'une paralysie du centre qui préside à son fonctionnement.

Quant à la section des nerfs vagues, pratiquée plus tard, alors que le pouls est considérablement ralenti, elle montre que le ralentissement en question n'est pas non plus sous la dépendance d'une irritation du centre du pneumogastrique, puisque cette section ne modifie en rien la fréquence des pulsations.

En somme, si, tout au début de l'intoxication par la voie gastrique, les modifications de la circulation semblent surtout régies par les altérations fonctionnelles, réflexes des centres bulbaires, ilne semble pas que, dans la suite, cette participation des centres nerveux continue à être prépondérante. L'abaissement continu, progressif de la pression sanguine paraît être dû à l'affaiblissement du cœur lui-même.

(1) *Les oscillations respiratoires de la pression artérielle chez le chien.* Arch. de Bilog., p. 55—100, 1882.

Cette manière de voir sera mieux appuyée encore par l'expérience suivante, dans laquelle nous avons, chez un chien, avant l'empoisonnement, sectionné la moëlle cervicale et les deux vagues à la région du cou. Dans ce cas, les phénomènes de l'intoxication se dérouleront sans que les centres bulbaires puissent intervenir d'une façon quelconque sur la pression sanguine.

30 janvier; chien de 6 kil. Canule dans la carotide; moëlle épinière coupée au niveau de la 4e vertèbre cervicale. Respiration artificielle.

Temps	Pression sanguine	Nombre de pulsations en 20 secondes
6 h. 00'	96	33 (section des vagues).
6 h. 02'	100	45 (200 c.c. acide oxal. à 10 o/o dans l'estomac).
6 h. 04'	104	44
6 h. 06'	100	44
6 h. 08'	100	43
6 h. 10'	90	42
6 h. 12'	80	38
6 h. 14'	65	37
6 h. 16'	50	35
6 h. 18'	52	34
6 h. 20'	50	33
6 h. 22'	50	31
6 h. 24'	50	31
6 h. 26'	50	31
6 h. 28'	48	28
6 h. 30'	46	26
6 h. 32'	45	22
6 h. 34'	50	23
6 h. 36'	50	23
6 h. 38'	50	20
6 h. 40'	50	20
6 h. 42'	50	20
6 h. 44'	50	20
6 h. 46'	50	20
6 h. 48'	50	20
6 h. 50'	50	20
6 h. 52'	48	18
9 h. 54'	48	18
6 h. 56'	43	17
6 h. 58'	48	16
7 h. 00'	46	15
7 h. 02'	42	16
7 h. 04'	42	16
7 h. 06'	41	16
7 h. 08'	34	14

Temps	Pression sanguine	Nombre de pulsations en 20 secondes	
7 h. 10′	33	13	
7 h. 16′	33	13	
7 h. 18′	34	12	
7 h. 20′	35	12	
7 h. 22′	37	12	
7 h. 24′	?	?	
7 h. 26′	45	13	
7 h. 28′	47	22	
7 h. 30′	48	9	
7 h. 32′	45	5	
7 h. 34′	50	4	
7 h. 36′	35	12	(puls. à peine percept.)
7 h. 38′	10	0	

On remarquera que, vers la fin de l'expérience, la pression carotidienne semble avoir une tendance nette à se relever, si l'on s'en réfère à l'examen de ce tableau.

Cette tendance a déjà été notée à propos des animaux qui ont servi aux expériences précédentes, exception faite de celui chez lequel nous avons sectionné les vagues vers la fin de l'expérience.

Mais ce n'est là qu'une apparence, résultant de ce que, pour avoir la pression sanguine moyenne, nous prenons la hauteur moyenne entre les deux points extrêmes des pulsations. Il suffit de considérer le graphique pris à ce moment, pour se convaincre que la pression a plutôt baissé si l'on tient compte que les pulsations sont infiniment plus rares.

L'allure générale de la pression sanguine et des pulsations est essentiellement la même chez les animaux empoisonnés par des doses modérées de curare, auxquels on pratique la respiration artificielle. Chez eux aussi, on observe cette baisse continue de la pression sanguine.

Chez un chien de 5 1/2 kilogr., empoisonné par 8 centigrammes de curare, auquel on pratique la respiration artificielle et qui a reçu, à 8 h. 30′, 1 gr. d'oxalate de sodium (solution à 2,5 %) sous la peau, la pression carotidienne qui à 8 h. 29′, une minute avant l'injection, était de 128 millim. (avec 40 pulsations en 20 secondes) tombe à 80 millim. à 9 h. 02′ et à 40 millim. à 9 h. 41′ (avec 28 et 14 pulsations en 20 secondes). L'animal meurt à 10 h. sans avoir reçu de nouvelle dose de poison.

On pourrait être étonné de la dose relativement faible qui a suffi pour empoisonner cet animal, alors que des doses infiniment plus considérables ont eu peine à l'amener, dans un délai bien plus éloigné dans les expériences précédentes. Mais il ne faut pas oublier que l'introduction du poison s'est faite ici par la voie hypodermique et que le chien supporte, par la voie

gastrique, des doses bien plus fortes sans en être gêné en apparence. Nous avons vu, dans l'introduction, les raisons que PFEIFFER donne de cette immunité relative. Il faut aussi, sans doute, compter avec l'action que le curare exerce sur les nerfs vaso-moteurs, et qui, peu prononcée pour elle-même dans le cas présent, a pu joindre son effet à l'effet déprimant que l'oxalate exerce, pour son compte, sur la circulation.

Conclusion. — En résumé, ce qui ressort de cette étude des modifications de la circulation sous l'influence de l'acide oxalique et des oxalates, c'est qu'ils abaissent plus ou moins rapidement la pression sanguine. Dans l'empoisonnement par la voie gastrique, cette baisse de pression peut, au début, être masquée par l'irritation réflexe que le poison exerce sur le centre vaso-moteur.

Jusqu'à présent, nous ne constatons, du côté du système nerveux central, rien qui puisse expliquer cette baisse de pression. Tout concourt, au contraire, à exclure, comme causes de cette baisse, une parésie du centre vaso-moteur ou une excitation du nerf vague.

Nous allons, dans le chapitre suivant, exposer les raisons qui permettent d'affirmer que la cause primitive, réelle de cette baisse réside bien dans le cœur.

II. — Modifications du fonctionnement du cœur pendant l'intoxication.

Tout ce que nous avons dit dans le chapitre précédent, tend à démontrer que le cœur, plus que tout autre organe, est modifié dans l'intoxication par l'acide oxalique.

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, ce fait est déjà établi par les recherches d'OTTERBEIN, de GEUE et de NEUBERG.

Si nous avons essayé de confirmer expérimentalement les résultats de ces auteurs, c'est que nous voulions mettre en parallèle l'action des oxalates sur le cœur et leur action sur les muscles volontaires. On était en droit de se demander, après les expériences de CAVAZZANI et après les faits avancés par LOEW, si l'action spéciale de ces corps sur le myocarde ne procédait pas de propriétés analogues à celles qu'ils développent vis-à-vis des muscles volontaires.

Si l'on admet, avec CAVAZZANI, que les oxalates empêchent la coagulation du myosinogène, on ne conçoit pas de différence de composition chimique si essentielle entre le myosinogène des fibres du myocarde et celui des fibres des muscles volontaires, que le premier échappe à l'action que ces corps exercent sur le second.

De même si, avec LOEW, on admet que les oxalates précipitent les sels de calcium de certaines nucléines, il n'y a pas de raison pour que cette précipitation ne s'opère aussi bien dans les noyaux des cellules du cœur que dans ceux des fibres motrices volontaires.

C'est pour ces raisons que nous avons d'abord étudié graphiquement les modifications de la courbe myographique dans l'intoxication.

Nos premiers essais, bien que faits avec des appareils primitifs, nous ont déjà permis de constater l'influence considérable que l'acide oxalique exerce sur la contraction musculaire. Notre animal d'expérience a été la grenouille (rana esculenta).

Le myographe qui nous a d'abord servi rappelait plus ou moins le myographe de MAREY, en ce sens que la surface noircie était constituée par le cylindre de l'enrégistreur de ROTHE tournant à grande vitesse. Après avoir inscrit, de 5 en 5 minutes, des myogrammes obtenus avec le courant induit de fermeture et avec le courant induit de rupture (chariot de DU BOIS-REYMOND), chez une grenouille normale, nous l'intoxiquions par des doses variables d'oxalate sodique. Nous prenions ensuite, toujours de 5 en 5 minutes, des myogrammes de fermeture et de rupture. Ces intervalles de 5 minutes étaient destinés à nous mettre en garde d'une façon absolue contre une fatigue possible du muscle.

Nous donnons, à la page suivante, (fig. I) des exemples de courbes myographiques recueillies chez une grenouille de taille moyenne à laquelle nous avons injecté sous la peau 4 milligr. d'oxalate sodique. Ainsi qu'on peut le voir, l'énergie de la contraction va s'affaiblissant de plus en plus à mesure qu'on s'éloigne du moment de l'injection. Cet affaiblissement se traduit encore parce que, à un moment où la contraction produite par le courant est encore assez intense, le courant ne détermine déjà plus de contraction dans le muscle.

Il semble aussi, bien que cela ne soit pas très net sur ces graphiques, recueillis, répétons-le, avec des appareils fort rudimentaires, que le relâchement du muscle se fasse plus lentement dans le muscle intoxiqué que dans le muscle normal.

L'allure générale, la marche de l'intoxication musculaire étudiée à

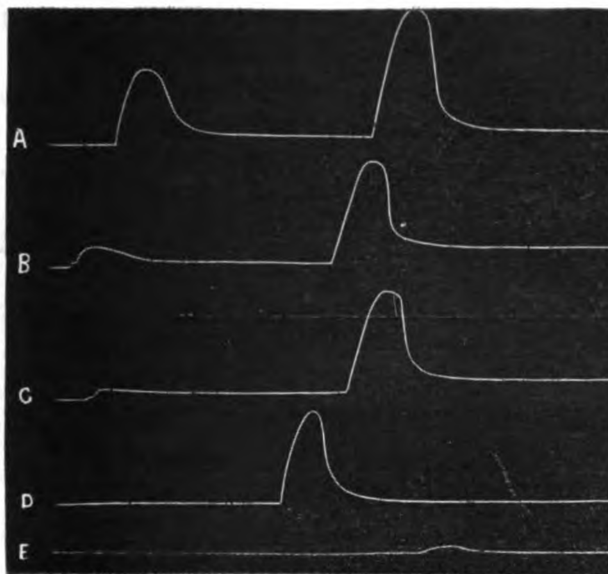


Fig. I. — *a)* Myogramme à l'état normal ; contraction de fermeture plus petite que la contraction d'ouverture.

b) Myogramme à 7 h. 35'.

A 7 h. 16' on a injecté 2 milligr. d'oxalate.

Contraction de fermeture persiste affaiblie.

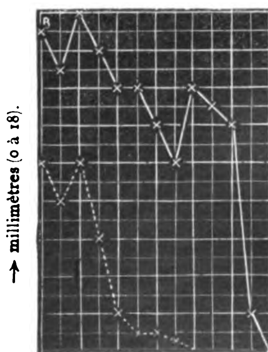
c) Myogramme à 7 h. 40'.

Reduction de plus en plus forte de la contraction de fermeture.

d) Myogramme à 7 h. 55'.

Disparition de la contraction de fermeture.

e) Myogramme à 8 h. 10'.



→ espaces de 5 minutes, de 7 h. 15' à 8 h. 15'.

moment, à provoquer de contraction, bien que la contraction d'ouverture soit revenue à son niveau primitif.

Ces faits étaient assez intéressants pour justifier des recherches faites avec des appareils d'enrégistrement plus parfaits. Nous nous sommes adressés au myographe à plaque glissante de LÉON FREDERICQ (1). Cet instrument, grâce à sa rapidité, que l'on peut, d'ailleurs, faire varier à volonté, permet de dissocier beaucoup mieux les diverses phases de la contraction.

Nous avons d'abord cherché à étudier les modifications de la période latente de la contraction musculaire.

Les résultats de ces expériences sont condensés dans les photographies des figures III et IV. Comme on peut le voir, indépendamment de l'abaissement de la courbe musculaire, l'acide oxalique provoque un allongement de la durée de la période latente. Tandis que, avant l'intoxication, cette période latente dure environ deux centièmes de seconde, 5 minutes déjà après l'injection de 4 milligr. d'oxalate sodique elle dure 3/100 de seconde et va même, 25 minutes après cette injectionr jusqu'à 4/100 de seconde. Il s'agit, bien entendu, d'une excitation, toujours la même, portant sur le nerf sciatique et non sur le muscle lui même. Il y a, dans ce fait déjà, l'indice d'une diminution de la vitalité du muscle moins prompt à réagir à l'excitation.

En utilisant le même appareil, mais en diminuant la vitesse de translation de la plaque, on parvient à inscrire toute la contraction musculaire. Dans ces conditions on observe que cette contraction, tout en se faisant avec moins d'énergie, se prolonge beaucoup plus longtemps et que cette prolongation porte avant tout sur la période d'énergie croissante. Les photogrammes de la figure V montrent les résultats obtenus chez une grenouille empoisonnée par 2 mill. d'oxalate sodique. L'allongenment de la période latente est moins prompt à se produire que l'abaissement de la courbe et que son allongement. Ainsi, à 5 h. 06, alors que la période latente est, comme à l'état normal, de 2/100 de seconde environ, la contraction tout entière dure 11/100 de seconde au lieu de durer 7,5/100, comme à l'état normal. Vers la fin de l'intoxication, alors que l'excitabilité du muscle va définitivement disparaître, la durée de la

d'employer des doses très faibles de curare, si l'on veut obtenir encore des contractions avec un courant de faible intensité.

L'acide oxalique est donc bien un poison musculaire.

Mais quel est exactement son mode d'action en tant que poison musculaire? S'agit-il, comme CAVAZZANI l'a prétendu, d'une simple action

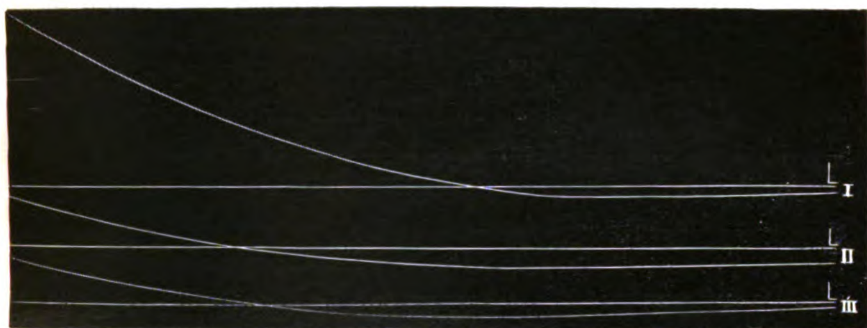


Fig. III. — Myogrammes recueillis avec le myographe de LÉON FREDERICQ chez une grenouille empoisonnée par 4 milligr. d'oxalate sodique. Les graphiques se lisent de droite à gauche. La ligne plus ou moins verticale du début indique le moment de l'excitation. I, indique la contraction chez l'animal normal; II, la contraction 5 min. après le début de l'intoxication; III, 10 minutes après ce même début.

chimique? L'acide oxalique, en précipitant les sels de calcium et en rendant le myosinogène incoagulable, rendrait-il la contraction musculaire impossible?

Nous pensons que cette manière de voir fait bon marché de résultats expérimentaux ou d'observations dispersés un peu partout dans la science.

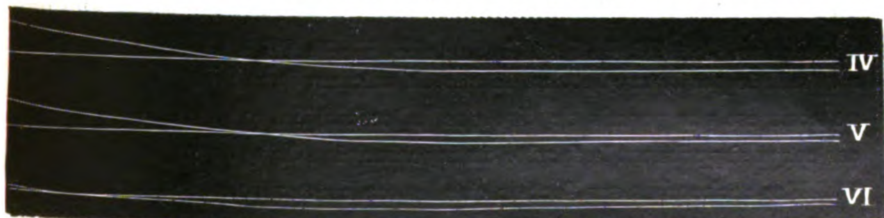


Fig. IV. — Myogrammes recueillis chez la même grenouille que ceux de la fig. III; IV, 15 minutes; V, 20 minutes et VI, 25 minutes après le début de l'intoxication.

Si l'hypothèse de CAVAZZANI était exacte, la raideur cadavérique deviendrait impossible au même titre que la contraction musculaire. Or, il n'en est rien : jamais, chez nos animaux, nous n'avons constaté l'absence de cette raideur. Dans trois procès-verbaux d'autopsies d'individus morts par empoisonnement accidentel ou suicide, nous relevons chaque fois, la

rigidité « à toutes les articulations ». On pourrait nous répondre, il est vrai, que l'acide oxalique détermine la mort par faiblesse musculaire, par asthénie, bien longtemps avant que la modification du myosinogène soit complète, qu'il s'agit alors d'une mort par dépression progressive de toutes les fonctions exigeant la mise en activité du système musculaire, et que cette mort peut survenir alors que le système musculaire a conservé encore une certaine excitabilité. Mais, tout au moins, devrait-on constater un retard dans l'apparition de la raideur cadavérique. Or, il n'en est rien : tous nos animaux ont présenté la rigidité dans les délais normaux. Nous avons même, chez un lapin, mort à la suite de convulsions, constaté l'apparition de la raideur et son extension rapide à tous les muscles moins d'une demi-heure après la mort.

On n'observe pas non plus de retard dans l'apparition de cette raideur chez les animaux que l'on a empoisonnés lentement d'une façon quasi chronique par l'administration quotidienne de petites doses d'oxalate.

C'est, d'ailleurs, une pétition de principe que d'affirmer que le myosinogène doit se comporter, vis-à-vis des oxalates, dans l'organisme comme il le fait in vitro.

Il est admis aujourd'hui, par exemple, que les oxalates retardent ou empêchent, in vitro, la coagulation du sang. Or, dans les autopsies d'animaux ayant succombé plus ou moins rapidement à l'intoxication oxalique, on constate que le sang est coagulé dans les cavités cardiaques, absolument comme il l'est chez un animal normal.

Tout ce que nous pouvons donc conclure de nos recherches, même en y ajoutant les faits acquis par CAVAZZANI, c'est que les oxalates sont des poisons du système musculaire, que leur action sur les muscles peut être neutralisée par l'introduction de sels de calcium dans l'organisme; mais il ne nous est pas permis de dire que la toxicité des oxalates tient à ce que ces corps suppriment la faculté du myosinogène de se coaguler.

Nos recherches sur l'action que les oxalates exercent sur le cœur, ont été faites avec l'appareil de WILLIAMS, qui permet de varier à volonté la nature du liquide circulant dans le cœur. Comme animal d'expérience, en l'absence de grenouilles assez fortes, nous avons utilisé la tortue (Emys europæa). Le liquide circulant était une dilution au 1/8, dans la solution physiologique, de sang frais de lapin ou de chien. Quand nous voulions faire circuler une solution oxalique, nous ajoutions à cette dilution des quantités variables du liquide suivant :

Eau distillée,	1000 gr.
Chlorure sod.,	5 gr.
Oxalate sod.,	2 gr.

Ces recherches ont établi que les oxalates constituent bien un poison du cœur, comme OTTERBEIN, GEUE et NEUBERG l'ont affirmé.

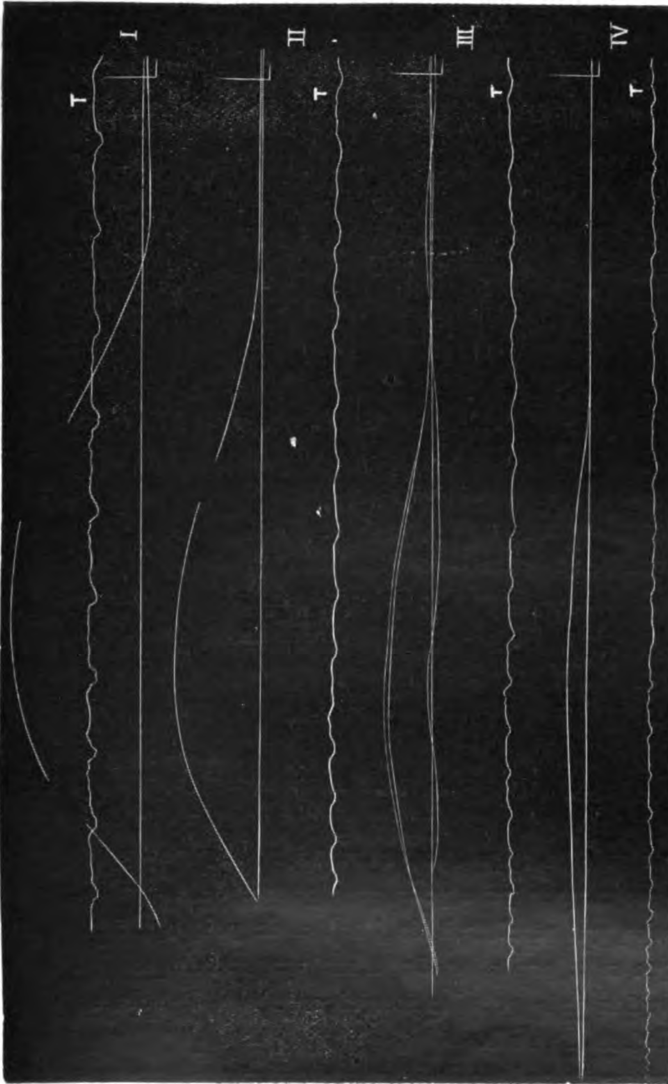


Fig. V. — Myogrammes montrant les détails de la contraction musculaire chez une grenouille, normale en I.

A 5 h. 01', on injecte 2 milligr. d'oxalate sodique sous la peau. Le myogramme II est pris à 5 h. 06'; le myogramme III, à 5 h. 16'; le myogramme IV, à 5 h. 30'.

Nous donnons, dans la figure VI, les graphiques pris sur un cœur de tortue, à l'état normal et sur le même cœur dans lequel on fait circuler, depuis 12 minutes, du sang additionné d'oxalate sodique. La concentration

de cette dernière solution était assez forte, si nous la comparons à celle que NEUBERG a employée chez la grenouille (1/1700) et qu'il déclare devoir faire cesser instantanément les battements du cœur.

Le cœur de tortue est, sans doute, infiniment plus résistant; car nous avons vu les pulsations persister, chez cet animal, 16 minutes après le début de cette circulation artificielle, ainsi que le montre le diagramme de la figure VII.

Ce diagramme est intéressant aussi parce qu'il montre que le cœur, avant de succomber, semble reprendre un peu d'énergie, ses pulsations devenant plus fortes et plus nombreuses.

Nous avons vu déjà un fait analogue se produire pour la contraction des muscles volontaires.

On remarquera aussi que, abstraction faite de la durée de l'intoxication, ce diagramme est aussi superposable à celui que nous avons obtenu en inscrivant la pression sanguine et la fréquence des pulsations chez un chien à moëlle cervicale et à nerfs vagues sectionnés, chez lequel, par conséquent, le cœur était à peu près aussi indépendant du système nerveux central que l'est le cœur de tortue dans l'expérience actuelle(1).

Conclusions. — Il semble donc bien résulter, des recherches exposées dans ce chapitre et dans le précédent, que les oxalates abaissent la pression sanguine principalement, si pas exclusivement, à cause de l'action déprimante qu'ils exercent sur le muscle cardiaque. Cette action est très analogue, si pas identique, à celle que le poison exerce sur les muscles volontaires. Les centres nerveux ne prennent, à cet abaissement de la pression sanguine, qu'une part extrêmement restreinte. Dans l'empoisonnement par voie gastrique, on constate même une excitation réflexe du centre vaso-moteur qui a pour conséquence de neutraliser l'abaissement de pression qui résulterait de l'action du poison sur le cœur. Il arrive même que cette excitation du centre vaso-moteur aille jusqu'à produire une élévation de la pression sanguine au lieu de l'abaissement que l'on serait en droit d'attendre.

Nous verrons plus loin, en nous occupant des phénomènes respiratoires, que, à côté de l'action déprimante des oxalates sur le cœur, il faut probablement aussi admettre une action déprimante sur les muscles

(1) Sur le cœur de tortue profondément empoisonné par l'oxalate sodique, nous avons aussi fait circuler du sang contenant du sulfate d'atropine, dans la proportion de 1/4500. Pas plus que NEUBERG, nous n'avons observé de résurrection de la vitalité de l'organe. L'action de l'acide oxalique ne porte donc pas sur les ganglions inhibiteurs.

des vaisseaux. Cette action est tardive, consécutive à l'action excitante réflexe sur le même centre dont il vient d'être question. Elle ne peut être

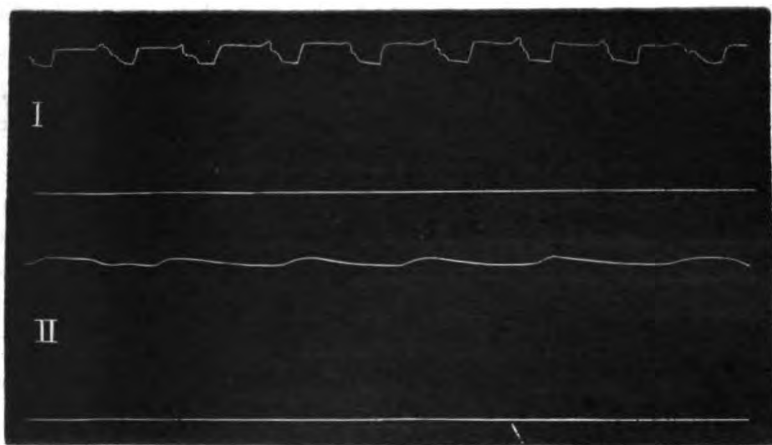


Fig. VI. — Pulsations cardiaques d'un cœur de tortue isolé, dans lequel circule du sang de lapin dilué au 1/3 (I) ; puis 12 minutes après que l'on a commencé à y faire circuler la même dilution contenant 1/500 d'oxalate sod. (II).

comparée en intensité à l'action déprimante sur le cœur et l'on peut se demander si elle n'est pas le résultat ultime de l'asthénie cardiaque plutôt que le résultat de l'action du poison lui-même.

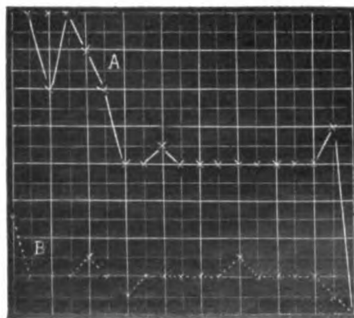


Fig. VII. — Diagramme montrant la marche de l'intoxication oxalique sur le cœur de tortue. Le temps est compté en minutes à partir de l'intoxication. La Ligne continue indique le nombre de pulsations en 20 sec. ; la ligne pointillée indique en millim., la

disent les premiers, le poison ne modifie pas l'allure de la respiration. A dose un peu plus forte, incapable pourtant de modifier le pouls, il se produit de courts arrêts expiratoires. A plus forte dose encore, le pouls tombe brusquement et la respiration s'arrête tout à fait ou bien devient forcée (angestrengt) et dyspnéique.

KOCH distingue entre les modifications produites par le poison administré par la voie sous-cutanée et celles que détermine l'absorption du poison par la voie gastrique.

Dans le premier cas, l'animal devient inquiet; sa respiration s'accélère considérablement, les mouvements respiratoires deviennent plus superficiels; puis ils deviennent plus profonds, plus convulsifs et plus lents. La respiration survit toujours au cœur. Pour ce qui concerne l'intoxication par voie gastrique, KOCH signale simplement que la respiration est dyspnéique (erschwert) et que, vers la fin, elle devient plus rare.

Les résultats que nous avons obtenus sont notablement différents de ceux qu'ont obtenus les auteurs précités. Chez tous les animaux empoisonnés par la voie gastrique, nous avons observé une accélération notable de la respiration. Il suffit, pour s'en convaincre, de consulter les protocoles des pages 304, 307 et 309. Nous reproduisons, dans la figure VIII, un autre diagramme, montrant la fréquence de la respiration chez un lapin empoisonné par l'oxalate de sodium en injection sous-cutanée (un gramme en solution à 2 $^{1}/_{2}$ $^{0}/_{0}$). Comme on le voit, l'accélération des mouvements respiratoires est, en tous points, comparable à celle que l'on observe dans l'empoisonnement par la voie gastrique.

Nous ne pensons donc pas qu'il y ait lieu de faire une distinction aussi nette que le veut KOCH, entre les modifications déterminées par l'administration par la voie gastrique et ceux que produit l'injection sous-cutanée.

Quelle est exactement la cause de ces modifiations?

Constatons, tout d'abord, que l'accélération des mouvements respiratoires semble plus précoce dans l'empoisonnement par la voie sous-cutanée que dans l'empoisonnement par la voie gastrique. Cela pourrait s'expliquer de deux façons : Ou bien la résorption est plus rapide par la voie sous-cutanée et le poison peut plus rapidement agir sur les centres qu'il doit modifier; ou bien la douleur est plus vive à l'endroit de l'application et l'accélération réflexe de la respiraton se produit plus rapidement.

assez long à se produire. Elle atteint, en général, son maximum, alors que l'animal est plus près de la mort que du début de l'expérience.

D'autre part, si elle constitue réellement un phénomène réflexe, elle ne doit pas se produire, dans l'intoxication par la voie gastrique, du moment où l'on supprime les conducteurs nerveux centripètes de l'estomac.

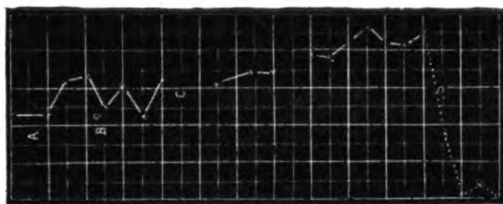


Fig. VIII. — Diagramme montrant la fréquence de la respiration (en 40 sec.) chez un lapin qui a reçu à 7 h. 38', 1 gr. d'oxalate sodique sous la peau (solution à 2 1/2 %). A — injection. B et C = expériences d'asphyxie.

Or, si l'on veut se reporter à l'expérience de la page 307, montrant ce qui se passe chez un chien intoxiqué par la voie gastrique après que l'on a coupé les nerfs vagues au cou, on constate que 10 minutes après l'injection, la respiration a passé de 5 en 40 secondes à 11 en 40 secondes, c'est-à-dire a plus que doublé de fréquence.

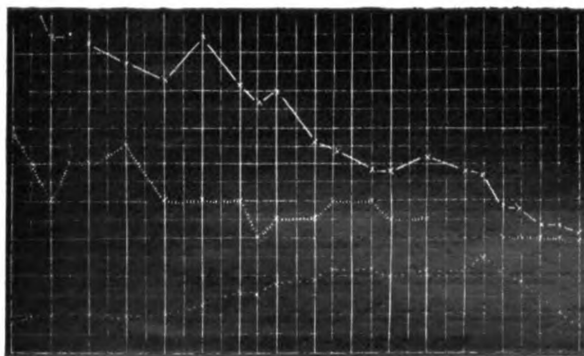


Fig. IX. — Diagramme montrant la marche de la pression sanguine (ligne continue), des pulsations en 20 sec.; (ligne pointillée) et de la respiration, (ligne médiane) chez un chien de 10 kil. qui a reçu, à 5 h. 04', 100 gr. d'acide sulfurique dans l'estomac.

A une inspection superficielle de ces différentes expériences, on pourrait nous objecter que, dans ce dernier cas, l'accélération respiratoire s'est produite bien plus rapidement que dans le cas du chien qui a servi à la toute première expérience (p. 304). Dans ce dernier cas, en effet, l'accélération a atteint son maximum 1 heure et 20 après la première

injection. Mais il ne faut pas oublier que nous avons affaire ici à un chien de 10 kilogr. auquel on a injecté une solution d'oxalate acide de potassium, tandis que, dans le premier cas, nous avions affaire à un chien de 7 kilogr. auquel on a injecté une solution d'acide oxalique.

C'est ce qui explique aussi que, pour le chien dont il est question page 309 et qui ne pesait que 6 kilogr., l'accélération est arrivée à son maximum 20 minutes à peine après le début de l'intoxication. Lui aussi a reçu, non de l'oxalate acide de potassium, mais de l'acide oxalique. Les quantités absolues d'acide oxalique pouvant être ainsi résorbées sont augmentées de plus de moitié, sans même tenir compte de la différence de poids.

Une autre preuve qu'il ne s'agit pas ici d'une accélération réflexe des mouvements respiratoires nous est fournie par la comparaison des diagrammes précédents avec celui de la figure IX. Il s'agit ici d'un chien auquel on a injecté, dans l'estomac, 200 grammes d'une solution à 10 °/₀ d'acide sulfurique. Il s'agit ici d'un corps plus irritant certainement que ne peut l'être l'acide oxalique lui même. Cependant, à aucun moment, on ne constate d'accélération de la respiration. Celle ci va plutôt diminuant de fréquence d'une façon lente et quasi régulière.

Il ne nous reste donc, pour interpréter l'action spéciale de l'acide oxalique et de ses sels sur les respiration qu'une hypothèse à admettre : c'est que le poison résorbé agit sur les centres respiratoires. Mais cette hypothèse est susceptible d'être interprétée de deux façons : ou bien le poison agit directement sur le centre respiratoire; ou bien ce sont des produits dont il favorise la rétention dans l'organisme qui influencent l'activité du centre respiratoire.

En inspectant les expériences de pages 307 et 310, on pourrait, par exemple, voyant que la dyspnée commence à se produire nettement quand la pression sanguine baisse fortement, se demander si l'accélération des mouvements respiratoires qui la traduit, n'est pas due à une irrigation insuffisante du centre respiratoire. Mais cet argument ne tient pas, si l'on considère ce qui se passe pour le chien du diagramme de la figure IX. Ici l'accélération commence déjà à devenir notable alors que la pression sanguine n'a presque pas baissé.

Ce ne semble donc pas être la baisse de pression qu'il faut incriminer. S'agit-il, dès lors, d'une rétention d'acide carbonique ou d'une action directe du poison sur le centre? Les éléments dont nous disposons à l'heure actuelle ne nous permettent pas encore de dire à laquelle de ces hypothèses, il faut se rattacher. Remarquons, cependant, qu'une accumu-

lation d'acide carbonique dans le sang n'a rien d'improbable étant donnée l'action paralysante que nous avons reconnue à l'acide oxalique sur le système musculaire. Mais l'acide oxalique ou les produits retenus dans

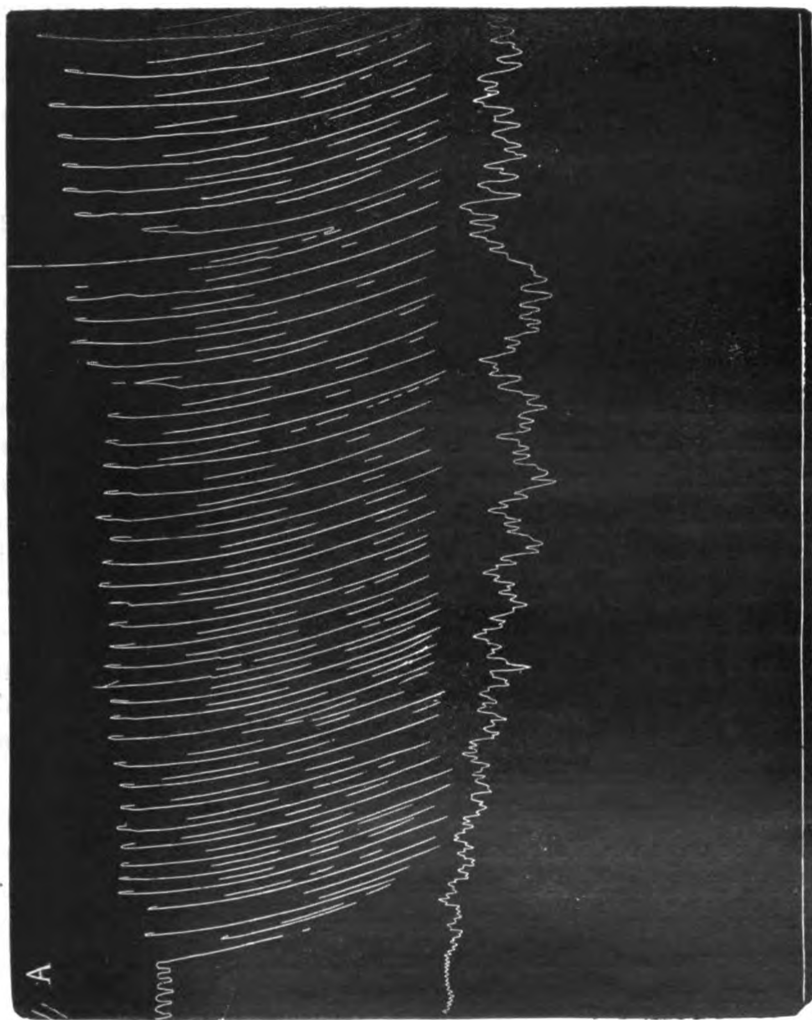


Fig. X. — Influence de l'obstruction de la trachée chez un lapin empoisonné par une injection sous cutanée de 1 gr. d'oxalate de sodium. Accélération et approfondissement des mouvements respiratoires; baisse de la pression sanguine.

le sang à la faveur de l'asthénie musculaire pourraient agir sur le centre.

Des produits de ce genre ont été supposés naître daus les muscles lors

du travail musculaire (GEPPERT et ZUNTZ) (1). Ce qui, pour nous, plaide en faveur de cette dernière hypothèse, c'est l'ensemble des résultats que nous a donnés l'étude des combustions respiratoires. Nous nous en occuperons plus loin.

Il était intéressant, tant au point de vue de l'étude des modifications du centre respiratoire que de celles des autres centres bulbaires, de rechercher l'influence que l'asphyxie par occlusion des voies aériennes exerce sur la respiration et la circulation chez un animal empoisonné par l'acide oxalique ou ses sels.

Le graphique de la figure X montre ce qui se passe dans ce cas. La notation du temps n'a pas été inscrite pour ne pas augmenter l'étendue du graphique.

Tandis que, chez un animal normal, l'asphyxie détermine, indépendamment de la dyspnée, une hausse de pression sanguine due à l'irritation du centre vaso-moteur, masquée parfois par le ralentissement du pouls dû à l'excitation du centre du vague, ici les choses se passent très différemment. Il y a bien de la dyspnée, se traduisant par un approfondissement considérable des mouvements respiratoires; mais la pression sanguine, au lieu de monter, descend d'une façon très nette. Plus tard, quand l'intoxication est plus avancée, cette baisse est encore plus forte. La cause de cette baisse est facile à comprendre par l'inspection du graphique. Il y a ici un ralentissement considérable des pulsations, excitation du vague, par conséquent. La baisse de pression est tellement forte, spécialement dans la suite, que le seule excitation du centre du vague nous paraît insuffisante à l'expliquer. Il faut de toute nécessité, que le centre vaso-moteur ne puisse manifester son activité. S'agit-il, comme nous en avons exprimé plus haut la possibilité, d'une inertie de ce centre? Ou bien s'agit-il, au contraire, d'une action que l'oxalate exercerait sur les fibres musculaires des artères et qui rendrait ces dernières inaptes à réagir aux excitations venues du centre? C'est ce que nos recherches ne nous permettent pas de décider. Nous sommes tentés, cependant, d'admettre plutôt cette seconde hypothèse et cela, pour les raisons suivantes :

Tout d'abord parce que l'on conçevrait difficilement une action se portant sur le centre vaso-moteur à l'exclusion des autres centres bulbaires; ensuite, parce que la composition chimique des fibres musculaires lisses n'est pas tellement différente de celle des fibres musculaires striées que l'on doive considérer leur altération par l'acide oxalique comme une impossibilité.

---

(1) Archiv für d. gesammte Physiologie, Bd. XLII, page 189.

Notons, d'ailleurs, à l'appui de cette hypothèse, que, au moment même où nous constatons ce manque de réactivité des vaso-moteurs, on constate aussi de l'inertie relative des muscles volontaires. Ainsi cette asphyxie se traduit bien par de la dyspnée, par des respirations plus profondes; mais il ne se produit pas de convulsions proprement dites. Tout au plus l'animal présente-t il quelques mouvements généraux plus étendus. Dans une autre expérience d'asphyxie, faite une 1/2 heure plus tard chez le même animal, et qui a duré pendant 4 minutes, nous n'avons pas noté une seule convulsion.

Ceci nous amène à parler des convulsions que l'on observe quelquefois dans l'intoxication par l'acide oxalique ou les oxalates. Pas plus que Kobert et Küssner, nous ne les avons constatées fréquemment. Nous ne pourrions même montrer un graphique où elles aient laissé de traces. De quelle interprétation sont elles susceptibles?

Kobert et Küssner croient que si les anciens auteurs les ont constatées si fréquemment, cela tient à ce qu'ils employaient l'acide oxalique libre et qu'ils l'administraient par la voie gastrique. Dans ces conditions les douleurs énormes ainsi provoquées devaient fatalement entraîner un état d'excitation allant jusqu'aux convulsions. Nous ferons remarquer que des acides plus énergiques que l'acide oxalique ne provoquent pas de convulsions quand on les administre par cette voie. Le chien dont nous avons fourni le diagramme dans la figure IX, n'a pas eu une seule convulsion bien qu'il eût reçu 200 gr. d'une solution à 10 % d'acide sulfurique dans l'estomac. D'autre part, Kobert lui même, dans son « Lehrbuch der Intoxikationen » (p. 206), ne signale pas de convulsions dans les phénomènes généraux des intoxications par les acides. Nous n'avons, comme nous le disions plus haut, constaté, pour notre part, de convulsions dans l'empoisonnement per os que d'une façon absolument exceptionnelle.

Une autre explication que Kobert et Küssner, hantés par cette idée que tous les phénomènes sont ici d'origine purement centrale, ont fournie des convulsions est la suivante : Les cristaux d'oxalate calcique dont Onsum et Almen ont constaté la présence dans les vaisseaux pulmonaires, existeraient réellement dans quelques cas dans le sang et viendraient exciter les centres cérébraux. Malheureusement ces auteurs ne fournissent aucun fait probant à l'appui de cette manière de voir et finissent, en dernière analyse, par déclarer que l'on ne peut prévoir, en aucun cas, si la dose administrée provoquera ou non des convulsions.

Pour notre part, nous pensons qu'avec les éléments que nous avons acquis jusqu'à présent, il est possible en dehors de toute action directe du

poison sur le système nerveux central, d'expliquer l'apparition des convulsions dans certains cas, leur absence dans d'autres. Nous les avons observées spécialement, en ce qui nous concerne, dans les empoisonnements par des doses assez fortes données en injections sous-cutanées.

D'après ce que nous avons vu, on peut affirmer que l'acide oxalique est un poison paralysant de la fibre musculaire. Or, si l'acide oxalique, sous forme d'oxalate, arrive en grande quantité d'un coup au contact de nombreuses fibres musculaires, il se produit, en raison de l'asthénie musculaire rapide, un état d'asphyxie aiguë analogue à celui que l'on observe chez les animaux empoisonnés par des doses moyennes de curare. Dans l'un cas comme dans l'autre, les convulsions généralisées traduisent cet état asphyctique, parce que les muscles ont encore conservé un certain degré d'excitabilité. Mais que l'acide oxalique arrive à être résorbé plus lentement, la faiblesse musculaire se développe d'une façon plus graduelle et l'asphyxie elle même prend une allure en quelque sorte chronique. Il n'y a pas plus de raison pour qu'il se produise des convulsions dans ce cas qu'il n'y en a chez un individu dont le poumon vient à être comprimé progressivement par un hémothorax. Les centres encéphalo-médullaires perdent progressivement de leur excitabilité et, dans le cas présent, eussent-ils conservé toute leur excitabilité qu'ils ne gouvernent plus que des muscles incapables de réagir aux excitations qu'ils leur envoient. C'est ce que nous avons constaté plus haut en parlant de nos expériences d'asphyxie chez les animaux empoisonnés par l'acide oxalique.

Si nous examinons, à la lumière de cette interprétation, les faits qui ont paru inexplicables à KOBERT et à KÜSSNER (loc. cit., p. 227), nous constatons qu'ils n'ont plus rien d'inattendu; nous traduisons littéralement :

Un lapin reçoit, en *6 minutes, 26 c.c.* d'une solution d'oxalate sodique à 2 °/₀, dans la veine jugulaire. Il présente ensuite un accès de tétanos et d'opisthotonos qui dure une minute...

Un lapin, à peu près aussi fort que le précédent, reçoit, en *5 minutes, 24 c.c.* de la même solution dans la veine jugulaire et cesse de respirer en même temps que la pression sanguine s'abaisse. Tous les réflexes ont disparu.

Il est certain que, dans ce dernier cas, la solution a été injectée trop rapidement et que la mort est due à une paralysie du cœur, ainsi que le montre, d'ailleurs, le rapide abaissement de la pression sanguine. Tous les liquides injectés de la même façon pourraient, à la rigueur, produire un résultat analogue. A fortiori, une injection d'un liquide qui constitue un poison du cœur.

Les deux exemples suivants de Kobert et Küssner sont aussi faciles à interpréter :

Un chien de plus de *3 kilogr.* reçoit, en *9 minutes,* dans la jugulaire, *16 c.c.* d'une solution d'oxalate à *10* °/₀ et montre ensuite une extrême agitation (lebhafte Jacatationen), de violents efforts respiratoires qui passent graduelleement à la dyspnée, puis à l'arrêt respiratoire.

Un chien de presque *4 kilogr.* reçoit en *35 minutes,* dans la veine fémorale, *70 c.c.* d'une solution d'oxalate à *1* °/₀ et tombe peu à peu dans un coma profond qui se termine bientôt par la mort.

Ces deux expériences, disent les auteurs, étaient faites pour voir si les phénomènes de paralysie ne se produisaient pas seulement quand l'intoxication était d'emblée très intense. Mais il est clair, disent-ils, que cette présomption n'était pas fondée; autrement, le chien le plus lourd, qui a reçu, dans une veine périphérique, une solution plus diluée, aurait dû présenter les phénomènes d'irritation les plus intenses.

D'après ce que nous en savons maintenant, il n'y a rien d'étonnant à ce qu'un animal auquel on injecte rapidement, en 9 minutes, dans la jugulaire, 16 c.c. d'une solution d'oxalate à 10 °/₀, présente des convulsions, en raison de la paralysie musculaire rapide qui le saisit. Rien d'étonnant non plus qu'un chien un peu plus fort, qui ne reçoit que 70 c.c. d'une solution à 1 °/₀, c'est-à-dire 70 centigr. au lieu de 1,60 gr. et qui les reçoit en 35 minutes, au lieu de les recevoir en 9 minutes, rien d'étonnant, disons-nous, à ce que cet animal présente une paralysie progressive, lente, sans convulsions.

Conclusions. — Nous pouvons donc, dès maintenant, conclure de nos recherches sur les phénomènes respiratoires, que ceux-ci sont profondément modifiés dans l'empoisonnement par l'acide oxalique. Dans la plupart des cas la respiration est accélérée et cette accélération est due à une irritation directe des centres. Cette irritation est-elle due à une accumulation d'acide carbonique dans le sang, consécutive à la parésie musculaire que provoque le poison? Ou bien est-elle due à l'acide oxalique lui-même ou à des produits retenus dans le sang à la faveur de l'asthénie musculaire? Nous ne pouvons encore nous prononcer dans un sens ou dans l'autre. Ce qui semble certain, en tous cas, c'est que, lorsque la dose absorbée en une fois a été trop forte, il y a, en raison de la paralysie musculaire rapide, et de l'accumulation d'acide carbonique dans le sang, des phénomènes convulsifs analogues à ceux que l'on observe dans l'asphyxie aiguë.

IV. — Modifications des échanges nutritifs dans l'empoisonnement par l'acide oxalique.

Si, comme les résultats que nous avons obtenus jusqu'à présent semblent l'indiquer, l'acide oxalique est un poison cellulaire, il doit déterminer, chez les animaux auxquels on l'administre, des troubles profonds dans les échanges nutritifs.

On peut, dès maintenant, en se basant sur les idées plus ou moins théoriques émises par les divers auteurs, préjuger, semble-t-il, de la nature de ces modifications.

Sous ce rapport, la théorie qui paraît promettre le plus de résultats intéressants est celle que LOEW a émise et dont il a été question dans notre introduction. Comme nous l'avons dit, LOEW considère l'acide oxalique comme un poison nucléaire, c'est-à-dire déterminant, dans le noyau, la précipitation d'oxalate de calcium formé aux dépens d'une combinaison de la nucléine avec la chaux. Si cette hypothèse est exacte, nous devons retrouver, dans les déchets de la nutrition, les produits de désintégration du noyau. Depuis les recherches de HORBACZEWSKY et de WEINTRAUD, on sait que ces produits se présentent dans l'urine surtout sous forme d'acide urique. C'est donc ce dernier que nous trouverons surtout augmenté dans le cas d'intoxication par l'acide oxalique. Néanmoins il se pourrait que la désintégration cellulaire ou plutôt nucléaire fût bornée à quelques éléments de l'organisme et, dans ce cas, on aurait peu de chance d'en constater des traces dans les excreta.

Un autre hypothèse signalée dans le Handbuch der Toxikologie de KOBERT, mais dont nous n'avons trouvé mention faite dans aucun auteur, c'est que l'acide oxalique ralentit les échanges nutritifs. Cette hypothèse est évidemment tout le contre pied de celle de LOEW, puisque cette dernière présuppose des noyaux cellulaires, tandis que la première admet leur immobilisation au moins partielle. La question de savoir laquelle de ces hypothèses est conforme à la réalité des faits peut, jusqu'à un certain point, être résolue par l'étude des échanges nutritifs chez les animaux mis, préalablement, en état d'équilibre. Nous disons jusqu'à un certain point, parce que LOEW n'a pas exprimé d'avis personnel sur la manière dont retentirait sur la nutrition la destruction nucléaire oxalique, et que, comme nous le disions plus haut, une excrétion d'acide urique peu ou point augmentée ne prouverait pas encore que la nucléine de certains noyaux seulement n'est pas réellement détruite. Ce n'est que si l'acide urique, ou, d'une façon générale, l'azote total des urines et des fèces est considérablement diminué, que l'on pourrait conclure à l'invraisemblance de la théorie de LOEW.

Nos recherches ont porté sur des chiens que nous avons mis à l'état d'équilibre alimentaire en les soumettant pendant plusieurs jours à un régime alimentaire uniforme, calculé, naturellement, sur la taille et l'appétit antérieur de l'animal. Ce régime était composé de lait stérilisé et de pain. Le lait et le pain étaient analysés au début de l'expérience une fois pour toutes et distribués en autant de portions que l'expérience devait durer de jours.

L'analyse portait sur l'azote total, la quantité de sucre pour le lait, de fécule pour le pain et de graisse pour le lait. L'azote était dosé par la méthode de Kjeldahl. Le sucre était dosé par le procédé de Ritthausen, à celà près que, dans le liquide obtenu après addition des solutions de soude et de sulfate de cuivre, nous dosions directement par le polarimètre. La fécule était dosée sous forme de dextrose après ébullition sous pression

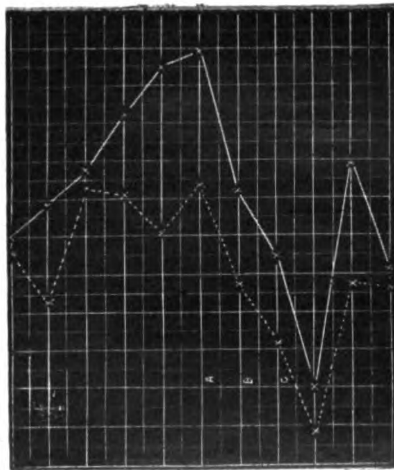


Fig. XI. — Diagramme montrant la marche de l'élimination de l'azote urinaire total, (ligne au trait) et de l'azote uréique, (ligne pointillée) chez un chien empoisonné par l'oxalate de sodium.

A. B. C. = injections.

de la macération du pain dans l'acide chlorhydrique à 2 %, puis défécation du liquide obtenu par la liqueur de Brücke. La graisse était dosée par le procédé de Gerber (centrifugation du lait additionné d'acide sulfurique).

Les animaux étaient placés dans des cages spéciales, permettant une séparation de l'urine et des fèces. Dans l'urine, l'analyse portait sur l'azote total, l'azote uréique (urine débarassée des produits azotés autres que l'urée par addition d'acide phosphotungstique), les chlorures et les phosphates. Nous avons dû abandonner les analyses d'acide urique en raison des faibles

quantités d'urine que les chiens relativement petits que nous pouvions placer dans nos cages, pouvaient nous donner. Dans les cas où nous avons pu, néanmoins, le doser, nous avons utilisé le procédé de LUDWIG SALKOWSKY, avec cette différence que, au lieu de peser l'acide urique, nous dosions son azote par le procédé de KJELDAHL. Dans les selles nous avons dosé l'azote total.

Les résultats des expériences faites dans ces conditions sont consignés dans les protocoles qui vont suivre, et que nous discuterons au fur et à mesure.

Chien n° X; pèse, au début, 5370 gr.; reçoit, chaque jour, 200 gr. de pain et 220 gr. de lait, soit 2,175 gr. N. total.

Jours	N. urin. total en gr.	N. uréique en gr.	Chlor. urin. en gr.	Phosph. ur. en gr.	N. fèces en gr.
20. III	1,401	1,324	1,952	0,945	0,390
21. III	1,592	1,068	2,80	0,878	0,000
22. III	1,769	1,677	2,940	1,323	0,300
23. III	2,048	1,628	2,516	1,147	0.540
24. III	2,305	1,323	2,550	0,975	0,660
25. III	2,389	1,677	2,730	1,031	0,660
	On injecte 25 centigr. d'oxalate de sodium sous la peau.				
26. III	1,642	1,150	1,632	2,156	0,520
	On injecte 25 centigr. d'oxalate.				
27. III	1,505	0,852	0,902	0,574	0,520
	On injecte 25 centigr. d'oxalate.				
28. III	0,610	0,358	0,702	0,299	0,338
29. III	1,790	1,165	2,410	1,073	0,000
30. III	1,231	1,137	1,032	0,698	0,484
31. III	Urines incomplètement recueillies.				
1. IV	Mort.				

Les quantités d'urine n'ont pu être inscrites dans ce tableau. Nous les donnons ici avec les densités correspondantes.

20—305—D. 1015	26—340 —D. 1016
21—350—D. 1014	27—205 —D. 1016
22—490—D. 1015	28—130 —D. 1018
23—370—D. 1015	29—405 —D. 1020
24—375—D. 1015	30—215 —D. 1016
25—390—D. 1015	31—185?—D. 1017

Les résultats de cette expérience sont condensés dans le diagramme de la figure XI. Mieux encore que les détails que nous avons fournis, ce diagramme démontre l'influence manifeste que les oxalates exercent sur la nutrition. Il n'est pas douteux que, sous leur influence, l'élimination des matériaux urinaires ne soit fort retardée.

Cette diminution porte sur tous les matériaux et, semble-t-il, d'une façon assez uniforme. Le rapport existant entre l'azote totale et l'azote uréique ne paraît pas modifié, au moins considérablement. La légère différence que l'on observe peut tenir aux petites quantités d'albumine que l'on trouve dans les urines des animaux empoisonnés.

On constate aussi une diminution des chlorures et des phosphates excrétés, en sorte que, étant donnée la régularité de cette diminution, l'uniformité avec laquelle elle se répartit sur tous les éléments de l'urine, on peut penser que, si cette diminution résulte d'une diminution des échanges nutritifs, celle-ci porte sur tous les tissus uniformément.

Nous disons : « Si cette diminution résulte d'une diminution des échanges nutritifs », cette réserve nous est imposée par l'opinion de FRÄNKEL, dont nous avons parlé dans l'introduction. On se rappelle que cet auteur, se basant sur des observations cliniques, conclut que l'acide oxalique ne diminue pas la nutrition, mais empêche, grâce aux infarcti d'oxalates que l'on trouve dans les reins, les matériaux urinaires de s'éliminer. Il se base, pour cela, sur le fait que, après quelques jours d'anurie à peu près complète que l'on observe chez les individus empoisonnés par l'acide oxalique, après cette anurie, il se produit une diurèse si abondante que, selon FRÄNKEL, il y aurait compensation, en d'autres termes, que les matériaux qui n'auraient pu être éliminés pendant l'anurie le seraient dans la suite.

Cette interprétation n'est plus soutenable en présence des résultats que nous venons de consigner : en ce qui concerne, par exemple, l'azote urinaire total, nous constatons que, avant l'empoisonnement, sa moyenne quotidienne est de 1,917 gr. Sous l'influence du poison, la moyenne de 3 jours est de 1,185 gr. L'animal a continué à prendre sa ration pendant ces 3 jours. Ce n'est que le 4e jour qu'il en laisse une partie. Ce jour là, il élimine 1,790 gr. d'azote total. Il n'y a pas là même de quoi atteindre la moyenne antérieure de 1,917 gr.; à fortiori, pas de quoi compenser les 2,196 gr. que le chien a éliminés en moins pendant les jours de l'empoisonnement.

Si nous considérons, d'autre part, la quantité d'urine éliminée, nous constatons que, avant l'empoisonnement, la moyenne journalière est de 385 c.c., pendant les 3 jours d'empoisonnement, de 225 et, après l'empoisonnement, alors que l'animal devrait compenser ce qui a fait défaut les jours précédents, de 405 c.c.

Mais, pourrait-on nous objecter, la diurèse n'a pas été proportionnellement plus abondante après l'empoisonnement; elle a éliminé une

urine plus concentrée (1020 de densité au lieu de 1015). Cependant, pendant l'empoisonnement, la densité est de 1016 et même de 1018. D'autre part, si nous portons notre attention sur le pourcentage de l'azote total, nous constatons que, avant l'empoisonnement, il est en moyenne de 0,5 °/o; pendant l'empoisonnement, de 0,5 °/o; après il tombe à 0,4 °/o. On ne peut donc, à notre avis, soutenir que la diminution des matériaux urinaires excrétés tienne à une rétention de ces matériaux. S'il y en a moins d'éliminés, c'est qu'il y en a moins de produits. En d'autres termes, les oxalates diminuent l'intensité des échanges nutritifs.

Les tableaux suivants que nous avons obtenus chez des chiens empoisonnés à peu près de la même façon, sont une nouvelle confirmation de cette affirmation.

Chien n° XII; pèse, au début, 4,320 gr. Reçoit, chaque jour, 150 gr. de pain et 220 gr. de lait, soit au total :

Dates	N. ur. tot. en gr.	N. uréiq. en gr.	NaCl urin. en gr.	P2O5 ur. en gr.	Quant. ur.	Dens.
20 III	?					
21 III	1,625	1,289	2,04	0,684	360	1013
22 III	1,229	1,175	2,08	0,900	400	1011
23 III	1,360	1,176	1,674	0,682	310	1013
24 III	1,210	1,424	2,460	1,045	410	1013
25 III	1,689	1,467	1,764	0,897	315	1014
26 III	1,191	1,528	2,436	1,218	420	1015
27 III	1,430	1,511	1,943	0,787	335	1013
28 III	1,844	1,343	1,742	0,770	335	1014
On donne 25 centigr. d'oxalate sodique sous la peau.						
29 III	1,594	1,294	1,584	0,786	440	1012
On fait une nouvelle injection de 25 centigr. d'oxalate.						
30 III	1,478	1,116	0,748	0,627	220	1015
On fait une injection de 25 centigr. d'oxalate.						
31 III	0,778	0,626	0,384	0,336	120	1015
1 IV	1,369	0,527	1,320	0,620	200	1014
2 IV	0,692	0,577	2,730	0,945	350	1017

L'animal n'a plus pris sa ration complète à partir du 31 mars.

Chien n° XV; pèse 7,299 gr. Reçoit, chaque jour, 250 gr. de lait et 200 gr. de pain.

Dates	N. ur. tot. en gr.	N. uréiq. en gr.	NaCl urin. en gr.	P2O5 ur. en gr.	Quant. ur.	Dens.
12 IV	2,409	1,773	2,070	0,900	450	1014

On injecte 50 centigr. d'oxalate.

Dates	N. ur. tot. en gr.	N. uréiq. en gr.	NaCl urin. en gr.	P2O5 ur. en gr.	Quant. ur.	Dens.
19 IV	1,822	1,526	1,071	0,395	255	1023
On injecte 25 centigr. d'oxalate.						
20 IV	0,079	0,042	0,240	0,009	40	1014
21 IV	0,190	0,105	0,570	0,130	65	1013
22 IV	0,768	0,077 ?	0,001	0,102	205	1013
23 IV	0,336	0,186	1,495	0,051	115	1012
24 IV	0,317	0,054	0,699	0,084	53	1017

Mort dans la nuit du 24 au 25. N'a plus mangé depuis le 20.

Chien n° XVII ; pèse 5,950 gr. Reçoit, chaque jour, 150 gr. de pain et 200 gr. de lait.

Dates	N. ur. tot. en gr.	N. uréiq. en gr.	NaCl urin. en gr.	P2O5 ur. en gr.	Quant. ur.	Dens.
2 V	1,323	1,062	1,820	0,513	380	1011
3 V	1,264	0,785	1,352	0,351	260	1011
4 V	1,470	0,972	1,440	0,450	300	1012
Reçoit 25 centigr. d'oxalate sodique sous la peau.						
5 V	1,017	0,710	1,664	0,368	320	1012
Nouvelle injection de 25 centigr. d'oxalate.						
6 V	0,396	0,231	0,277	0,364	77	1018
7 V	1,061	0,770	0,252	0,322	140	1014

L'animal ne boit plus que son lait à partir du 6 mai ; il se remet, d'ailleurs, des suites de son empoisonnement et est utilisé pour d'autres recherches.

Conclusions. — Ces quelques expériences, choisies entre beaucoup d'autres ayant donné des résultats analogues, suffisent, pensons-nous, à établir que, dans l'intoxication oxalique, les échanges nutritifs sont fortement ralentis.

Rien, dans les résultats obtenus, ne nous permet de dire sur quels éléments de l'organisme ce ralentissement se porte spécialement. Il ne paraît pas, en tous cas, que ce ralentissement soit lié à une désintégration plus grande des éléments nucléaires. En d'autres termes, si l'on veut, avec Loew, admettre que l'acide oxalique porte son action sur les noyaux cellulaires, ce ne peut être que sur un nombre relativement peu considérable de ces noyaux, peut-être sur des noyaux de cellules spéciales, ayant, eux-mêmes, la composition chimique spéciale, riche en calcium, dont Loew a parlé. En effet,non seulement la quantité d'azote uréique n'est pas augmentée ; mais l'azote total lui-même a diminué dans des proportions considérables, et sensiblement dans la même proportion que l'azote uréique, témoignant d'une désintégration nucléaire plus active, elle est en tous cas très faible et ne pourrait guère être constatée que chez des animaux assez grands pour permettre une analyse soigneuse et complète de l'acide urique éliminé par les urines.

Comme nous le disions dans l'introduction, une circonstance qui permettrait aussi de ranger les oxalates dans les poisons qui ralentissent la nutrition, c'est la présence, dans l'urine, d'une substance réductrice que les uns ont prise pour du sucre, que d'autres (v. VIETINGHOFF) considèrent comme étant un acide glyconurique.

Nous avons deux fois eu notre attention attirée sur la présence d'une substance réductrice dans l'urine des animaux intoxiqués par les oxalates. Ces deux animaux avaient reçu, en injection sous-cutanée, d'assez fortes doses d'oxalate sodique (l'un 1,25 gr. en 3 jours, l'autre 0,75 centigr. en 2 jours) et succombèrent d'ailleurs dans la suite. Dans un cas, nous avons, en même temps, constaté que l'urine déviait à droite la lumière polarisée. Malheureusement, nous n'avions pas assez d'urine pour nous permettre d'essayer l'épreuve de la fermentation.

S'il s'agit, dans cette substance, de glucose, sa présence dans l'urine n'a, du reste, rien qui doive étonner. Les oxalates sont, avant tout, et quelle que soit l'opinion que l'on ait sur la nature intime, sur les raisons chimiques de leur action, les oxalates sont, disons-nous, des poisons musculaires, et surtout des poisons paralysant le muscle. Il y a donc, sous leur influence, un ralentissement des combustions dans les muscles, absolument comme dans l'empoisonnement par le curare.

Dans le chapitre des échanges respiratoires, nous allons avoir l'occasion de fournir d'autres preuves du ralentissement de la nutrition.

V. — Modifications des échanges respiratoires.

L'étude des échanges respiratoires est naturellement le complément indispensable de l'étude des échanges nutritifs, surtout lorsque, comme dans le cas présent, le poison étudié a été considéré par certains auteurs comme un poison du sang. Nous rappelerons que RABUTEAU établit une relation étroite entre les phénomènes de l'intoxication oxycarbonée et ceux de l'intoxication oxalique, que KROHL, travaillant sous la direction de KOBERT, attribue aussi la plus grande importance à la présence, dans la molécule oxalique, du groupe —CO—CO— et qu'il considère ce poison comme ayant des affinités étroites avec l'oxyde de carbone.

En faisant même abstraction de ces idées un peu théoriques et basées

mécanique dans l'organisme, il est certain qu'il devra y avoir peu ou point de modifications dans les échanges gazeux. Si, au contraire, comme nos premiers résultats nous donnent lieu de le croire, les échanges nutritifs sont réellement ralentis, on devra observer un ralentissement parallèle des combustions respiratoires.

Nous avons utilisé, pour cette étude, l'appareil de GEPPERT (1), modifié par HENRIJEAN et CORIN (2). Il permet de doser à la fois l'oxygène consommé et l'acide carbonique exhalé. Nous renvoyons, pour la description de l'appareil, au mémoire de ces deux derniers auteurs.

Une petite modification de cet appareil nous a permis de l'utiliser à la fois pour pratiquer la respiration artificielle chez des animaux curarisés et pour doser leur consommation d'oxygène et leur production d'acide carbonique. Voici en quoi elle consiste :

Nous supprimons la cloche dans laquelle se trouve l'animal. Les deux séries de flacons laveurs sont mises en rapport direct avec l'oxygénographe. Une canule trachéale en verre, faite de deux tubes de verre, inclus l'un dans l'autre, et soudés, est introduite dans la trachée de l'animal et mise en rapport, par l'un des tubes, avec la partie foulante de la valvule de MÜLLER qui sépare la pompe à mercure des flacons laveurs, par l'autre tube, avec ces flacons laveurs eux-mêmes. Quand la pompe est en marche, l'animal reçoit l'air, déjà lavé, lui venant de la pompe, et renvoie l'air, souillé de CO_2, au travers des autres flacons laveurs.

Dans une première série de recherches, nous avons dosé les gaz de la respiration chez des animaux que nous empoisonnions par de petites doses quotidiennes d'oxalate de sodium.

Nous donnons l'expérience suivante comme type des résultats obtenus :

Chez un chien de 4,390 gr. les échanges respiratoires sont mesurés tous les matins à jeûn pendant 5 jours.

La moyenne de la consommation d'oxygène par kilogr. à l'heure est de 671 c.c. (ramenée à 0° et à 760 mm. de mercure).

La moyenne de la production d'acide carbonique est, par kilogr. à l'heure, de 483 c.c. (Quotient respiratoire : 0,72.)

Le 11 au soir, dernier jour de l'expérience à l'état normal, nous lui injectons sous la peau, 25 centigr. d'oxalate de sodium ; nous répétons la même injection le 12 et le 13. Le 14, dans la matinée, l'animal, étant à jeûn, consomme 577 c.c. d'oxygène par kilogr. à l'heure et produit 305 c.c. de CO_2 par kilogr. à l'heure. (Quotient respiratoire : 0,53.)

Deux faits dominent les résultats que nous venons de signaler : tout

(1) Zeitschr. f. klin. Medic. Bd. XV, p. 208 et 307.

(2) Arch. de Pharmacodynamie, vol. II, p. 399.

d'abord la diminution considérable de la consommation d'oxygène et de la production de CO_2, ensuite la modification du quotient respiratoire. Cette modification ne se comprend que si l'animal ne combure dans son économie ni graisse, ni féculent. Cela correspond à cet autre fait que chez lui, les muscles ont vu leur activité considérablement diminuée. On sait que la source principale de l'énergie musculaire réside dans les hydrates de carbone dont le quotient respiratoire est très élevé et tend à se rapprocher de l'unité.

Dans les empoisonnements aigus on observe des variations analogues portant à la fois et sur la diminution des échanges gazeux et sur la valeur du quotient respiratoire; seulement on constate un abaissement bien plus considérable de l'oxygène consommé et de l'acide carbonique éliminé.

Chez un lapin, pesant 1,650 gr., la consommation d'O par kilogr. à l'heure est de 725 c.c. et la production de CO_2 de 504 c.c. Le quotient est donc 0,71.

Immédiatement après ce dosage, on lui injecte sous la peau à 3 h. 15' 50 centigr. d'oxalate sodique. Nous notons la consommation d'O toutes les 20 minutes à partir de 3 h. 30'.

De 3 h. 30' à 3 h. 50', il consomme 591 c.c. par kilogr. à l'heure.
De 3 h. 50' à 4 h. 10', » » 534 » » » »
De 4 h. 10' à 4 h. 30', » » 447 » » » »

En une heure il a donc consommé, en moyenne, 524 c.c. d'oxygène par kilogr. à l'heure. Or, dans le même espace de temps, l'analyse de la potasse des flacons laveurs indique qu'il a produit en moyenne 306 c.c. de CO_2 par kilogr. à l'heure. Le quotient respiratoire est donc, ici encore, descendu à 0,58.

Voici une expérience faite chez un autre lapin et qui a fourni des résultats très analogues aux précédents, bien que le quotient respiratoire, d'ailleurs parti de plus haut, soit descendu moins bas.

21 avril. Lapin de 1540 gr.

De 2 h. 40' à 3 h. 40', il consomme 842 c.c. d'oxygène par kilogr. à l'heure et produit 668 c.c. de CO_2 par kilogr. à l'heure. Le quotient respiratoire est donc de 0,79.

A 3 h. 50', on lui injecte sous la peau 40 centigr. d'oxalate sodique.

De 5 h. 15' à 5 h. 35', il consomme 485 c.c. d'oxygène par kilogr. à l'heure.

Voici un chien curarisé, chez lequel, à la suite d'un accident de lavage, nous n'avons pu doser le CO_2 après injection d'oxalate. Ce chien pèse 5,550 gr.

De 5 h. 42′ à 5 h. 47′, il consomme 135 c.c. d'oxygène (pas par kilogr. à l'heure).
De 5 h. 47′ à 5 h. 52′. » » 105 » » »
De 5 h. 52′ à 5 h. 57′, » » 100 » » »
De 5 h. 57′ à 6 h. 02′, » » 115 » » »
De 6 h. 02′ à 6 h. 07′, » » 120 » » »
De 6 h. 07′ à 6 h. 12′, » » 117,5 c.c. » »
De 6 h. 12′ à 6 h. 17′, » » 117,5 » » »
A ce moment on lui injecte 50 centigr. d'oxalate sodique sous la peau.
De 6 h. 27′ à 6 h. 32′, il consomme 90 c.c. par kilogr. à l'heure.
De 6 h. 32′ à 6 h. 37′, » » 90 » » » »
De 6 h. 37′ à 6 h. 42′, » » 90 » » » »
De 6 h. 42′ à 6 h. 47′, » » 70 » » » »
De 6 h. 48′ à 6 h. 52′, » » 60 » » » »

Un autre chien curarisé également, consomme, sous l'influence du curare seul, 325 c.c. d'oxygène en 20 minutes. On lui injecte 45 centigr. d'oxalate et la consommation descend quasi immédiatement à 155 c.c. en 20 minutes.

Comme il est facile de le voir et comme on pouvait le prévoir, le curare diminue l'intensité des échanges respiratoires. L'acide oxalique introduit dans l'économie parvient encore à exagérer cette diminution. Il est donc vraisemblable que les deux poisons, bien qu'agissant sur des éléments un peu différents, diminuant la vitalité du muscle, diminuent du même coup les échanges respiratoires et altèrent singulièrement leur modalité.

Conclusions. — Il résulte bien de toutes ces expériences que les oxalates diminuent les échanges gazeux de la même manière qu'ils diminuent l'intensité des échanges nutritifs. Mais tandis que la simple étude des modifications des matériaux urinaires pouvait nous permettre de croire que la diminution de la destruction moléculaire portait avant tout sur les molécules albuminoïdes, les résultats que nous avons obtenus, nous permettent aussi d'affirmer que les tissus de l'organisme qui consomment le plus d'hydrates de carbone sont atteints profondément dans leur vitalité. Ce sont surtout les muscles qui sont pris à partie dans cet empoisonnement.

L'étude des modifications de la mécanique musculaire, l'étude des altérations respiratoires, mécaniques et chimiques, tout en dernière analyse, conduit à cette conclusion que l'acide oxalique est, par excellence, un poison musculaire.

Mais, si nous voulons faire un retour en arrière et nous poser à nouveau la question de savoir ce qui, dans la dyspnée oxalique, intervient

pour exciter le centre respiratoire, nous possédons maintenant des données qui nous faisaient défaut au début.

Nous savons maintenant que l'acide carbonique, loin de s'accumuler dans l'économie, dans l'intoxication oxalique, doit s'y trouver en moins grande quantité, si l'on en juge d'après la diminution du quotient respiratoire. Est-on bien en droit, dès lors, de considérer la dyspnée oxalique comme causée par l'accumulation d'acide carbonique dans le sang? Ne faut-il pas plutôt supposer que, sous l'influence de la perturbation que l'acide oxalique détermine dans le chimisme organique et spécialement dans le chimisme musculaire, il se produit des substances qui jouissent de la propriété d'exciter les centres respiratoires?

Ou bien, si l'on répugne à admettre l'existence de ces substances hypothétiques, l'acide oxalique lui-même ne peut-il jouer le rôle que nous leur attribuons? Pour élucider complètement cette question, il eût fallu démontrer que le sang renferme réellement moins d'acide carbonique qu'il n'en renferme à l'état normal.

Malheureusement, les analyses que nous avons faites pour résoudre cette question sont toutes entachées d'erreur par la raison que 4 analyses au moins sont nécessaires pour permettre de se prononcer dans un cas donné et que l'animal auquel on a soustrait une quantité aussi considérable de sang ne peut plus être considéré comme un animal semblable, au point de vue de la quantité du sang, à ce qu'il était auparavant. Nous préférons donc faire abstraction de ces résultats.

Nous devons, d'ailleurs, ajouter que le sang veineux ne nous a pas paru plus rouge chez les animaux empoisonnés qu'à l'état normal. Une expérience fort simple et qui le démontre d'une façon saisissante consiste à recueillir, chez un animal empoisonné, du sang artériel dans une capsule de porcelaine et d'y laisser couler ensuite un peu de sang veineux. Celui-ci tranche en noir sur le fond rouge vermeil du sang artériel.

Comme nous l'avons vu, nous considérons l'acide oxalique comme empêchant les combustions respiratoires en immobilisant directement les tissus et spécialement le tissu musculaire.

GEPPERT, les tissus périphériques eux-mêmes seraient, en quelque sorte, inhibés dans l'intoxication cyanhydrique et perdraient la faculté de réduire l'hémoglobine. CORIN et ANSIAUX, au contraire, pensent que, si les tissus périphériques sont incapables de dédoubler l'oxyhémoglobine, cela tient à l'irritation violente des centres bulbaires qui s'exerce sur eux par une voie d'ailleurs indéterminée. Si ces deux auteurs sont arrivés à cette conclusion, c'est bien plutôt par analogie, que par expérimentation directe. Ils ont comparé les phénomènes qui se déroulent dans l'intoxication cyanhydrique à ceux que l'on observe dans la ligature des 4 artères afférentes de la base du cerveau chez le lapin. (Expérience de KUSSMAUL et TENNER.)

Or, si leurs déductions sont exactes, il est probable que, si l'on parvient à supprimer les voies de conduction centrifuges de la moëlle allongée aux tissus périphériques, et si l'on entretient la respiration artificielle chez l'animal par le procédé dont nous avons parlé plus haut, la diminution des combustions respiratoires ne se produira pas.

Nous avons cru pouvoir réaliser la chose en curarisant préalablement l'animal, en lui pratiquant la respiration artificielle, et en dosant les gaz produits par la respiration.

Chien de 1500 grammes. On injecte, sous la peau, 2 centigr. de curare, puis l'on pratique la respiration artificielle.

De 4 h. 46′ à 4 h. 51′, l'animal consomme 165 c.c.
De 4 h. 51′ à 4 h. 56′, » » 60 c.c.
De 4 h. 56′ à 5 h. 01′, » » 75 c.c.
De 5 h. 01′ à 5 h. 06′, » » 70 c.c.
A 5 h. 06′, injection sous-cutanée de 8 centigr. d'acide cyanhydrique.
De 5 h. 06′ à 5 h. 11′, l'animal consomme 70 c.c.
De 5 h. 11′ à 5 h. 16′, » » 70 c.c.
De 5 h. 16′ à 5 h. 21′, » » 60 c.c.
De 5 h. 21′ à 5 h. 26′, » » 20 c.c.
De 5 h. 26′ à 5 h. 31′, » » 10 c.c.

Ces chiffres sont les chiffres bruts, sans correction.

L'acide carbonique n'a pu être dosé en raison d'un accident de lavage.

Telsquels, ces résultats démontrent cependant que l'hypothèse de CORIN

et spécialement du tissu musculaire au même titre que l'acide oxalique.

Nous ne voudrions pas, cependant, nier absolument que l'acide cyanhydrique soit un poison bulbaire, pour employer le terme que CORIN et ANSIAUX ont employé. Il nous manque, pour cela, trop de termes de comparaison, puisque nous n'avons étudié de l'acide cyanhydrique que les échanges respiratoires.

On pourrait, par exemple, à ceux qui voudraient identifier l'action des deux poisons, objecter cette symptomatologie tumultueuse, cette dyspnée extrême, ces convulsions, qui sont la règle dans l'empoisonnent par les cyanures, alors qu'elles sont l'exception pour l'acide oxalique. Nous n'avons malheureusement pas de cas de convulsions oxaliques enregistré graphiquement. Néanmoins, ce que nous pensons de leur pathogénie nous permet de croire qu'elles ressemblent très fort aux convulsions cyanhydriques. Ce que nous avons dit plus haut, nous autorise à penser que, si l'acide cyanhydrique détermine si facilement des convulsions et tout l'appareil symptomatique du choc bulbaire, il le doit à son extrême diffusibilité bien plus qu'à une action élective sur les centres de la moëlle allongée. L'empoisonnement cyanhydrique, si l'on s'en réfère aux diagrammes de CORIN et ANSIAUX, ressemble, à s'y méprendre à une asphyxie suraiguë. Supposez que l'acide oxalique puisse arriver dans les tissus aussi rapidement et en proportion aussi grande que l'acide cyanhydrique et il est probable que les phénomènes seront rigoureusement superposables dans les deux cas. Nous disons probable, encore une fois, parce qu'il manque à nos recherches l'appui d'une étude graphique des convulsions de l'intoxication par les oxalates. Mais nous pensons avoir dit assez sur leur origine probable pour que cette opinion ait plus que la valeur d'une simple hypothèse. C'est, ainsi que cela ressort des expériences de KOBERT et KÜSSNER, d'ailleurs toujours avec des doses très fortes d'oxalate, rapidement introduites dans l'économie, que l'on observe les convulsions.

Une autre similitude entre les deux empoisonnements serait, pour certains auteurs, constituée par la coloration rouge du sang sur le cadavre. CORIN et ANSIAUX ont démontré, avec d'autres auteurs, que cette coloration

jamais été constatée dans nos recherches, même quand elles portaient sur des animaux intoxiqués d'une façon suraiguë.

Nous avons, d'autre part, assisté à deux autopsies médico-légales faites pour des empoisonnements suicides par l'acide oxalique. Dans les deux cas, nous avons noté expressément la coloration noire du sang, non seulement du sang veineux, mais aussi du sang du ventricule gauche. Tout ce que nous relevons dans les protocoles de ces deux autopsies, qui puisse faire penser à une coloration rouge du sang, c'est le paragraphe suivant « 14° Le poumon droit dégagé de ses adhérences, est extrait du » thorax... A la coupe des trois lobes, mais moins du supérieur, s'échappe » une spume abondante, rouge carminée... » Mais il est évident qu'il s'agit là d'une apparence cadavérique assez banale, analogue à celle que LACASSAGNE a décrite sous le nom d'œdème carminé des poumons chez les noyés.

Sous ce rapport il y aurait donc une différence essentielle entre l'acide oxalique et l'acide cyanhydrique, celui-ci déterminant, sur le vivant, l'immobilisation de l'oxyhémoglobine, sur le cadavre sa transformation en cyanméthémoglobine, l'acide oxalique restant inactif dans l'un et l'autre cas.

VI. — Pathogénie des lésions anatomiques.

Lorsque nous avons commencé ces recherches, nous étions surtout préoccupés d'élucider la pathogénie des lésions anatomiques de l'empoisonnement par l'acide oxalique. Nous avions été frappés par ce fait que KOCH, opérant chez les animaux avec des solutions d'oxalate sodique, assez peu concentrées d'ailleurs, n'avait jamais observé de lésions bien accusées de la muqueuse gastrique.

Il est vrai que la plupart des empoisonnements suicides ou accidentels se font avec des concentrations bien plus grandes que celles que KOCH a utilisées (3 °/₀ au maximum) et que la substance employée est non de l'oxalate de sodium, mais du sel d'oseille (oxalate acide de potassium).

On pouvait donc se demander si la fréquence des lésions constatées dans les autopsies médico-légales ne tient pas à ce que, dans certains cas, les symptômes qui précèdent la mort sont plus tumultueux que dans d'autres, à ce que, par exemple, il peut se produire des convulsions qui amènent aussi facilement la production d'ecchymoses au niveau de la muqueuse stomacale qu'au niveau de la plèvre pulmonaire? On sait, en effet, et CORIN en a démontré expérimentalement le mécanisme, que les

qui les accompagnent. Cette dernière hypothèse, attribuant les formations ecchymotiques à un état convulsif ou asphyctique suraigu, a dû être abandonnée de prime abord, parce que nous avons constaté les ecchymoses gastriques aussi souvent dans les morts tranquilles paralytiques que dans les morts convulsives.

D'autre part, il n'y a pas, d'après nos expériences, de raison objective d'admettre que les lésions locales déterminées par des oxalates soient plus intenses que les lésions que déterminent les sels d'autres acides bibasiques ou ces acides eux-mêmes. Nos recherches ont porté à ce propos sur le tartrate acide de sodium, afin d'avoir un sel qui ressemble autant que possible au sel d'oseille. Chez un chien de 4 kilogr. auquel nous avions préalablement injecté sous la peau 5 centigr. de morphine, nous avons introduit dans l'estomac, 400 c.c. d'une solution à 10 °/o de tartrate acide de sodium.

Au bout de 20 minutes, nous asphyxions l'animal par occlusion de la trachée artère. L'autopsie est pratiquée le lendemain. On constate que la muqueuse de l'estomac est ramollie, épaissie, œdémateuse et présente une teinte noirâtre, plus foncée par petits foyers dans lesquels elle se teinte d'un peu de rouge. Ces lésions ressemblent, à s'y méprendre, à des lésions provoquées par l'acide oxalique. Nous ne constatons pas la coloration rosée du sang signalée par KOBERT (Lehrb. der Intoxikat., p. 222) et les extravasations nous paraîssent plus abondantes dans l'estomac et dans la muqueuse gastrique, plus abondantes et plus étendues que KOBERT ne les décrit.

Cette expérience ayant été faite en tuant l'animal par asphyxie, on pourrait se demander si les lésions ecchymotiques ne tiennent pas précisément à la hausse de pression que nous signalions plus haut. Mais nous avons déjà répondu à cette objection en signalant des autopsies d'animaux, morts sans convulsions et présentant des lésions aussi profondes que les autres.

Il n'y a donc pas de raison d'admettre que l'acide oxalique jouisse de propriétés irritantes, locales, particulières que l'on ne retrouverait pas dans des corps voisins chimiquement de lui-même.

Il est à peine nécessaire d'insister sur un autre point, sur ce fait qu'une bonne partie des lésions grossières, constatées à l'autopsie, constituent des lésions cadavériques et dépendent de la présence d'un corps chimique-

niveau d'ecchymoses que des vaisseaux veineux gorgés de sang. Ainsi en est-il encore des perforations de la paroi gastrique qui, presque toujours, sont des phénomènes post mortem.

Sous ce rapport, il est nécessaire, si l'on veut avoir une idée nette des lésions créées pendant la vie, de pratiquer l'autopsie le plus rapidement possible.

Nous avons déjà, à plusieurs reprises, parlé de la théorie de RABUTEAU, qui admet que la toxicité de l'acide oxalique est due à la production, dans l'organisme, d'oxyde de carbone. Bien que, nous le répétons, nous n'ayons jamais été frappés par la coloration rouge du sang de nos animaux, nous avons, à plusieurs reprises, examiné le sang à ce point de vue. La recherche spectroscopique a toujours donné des résultats négatifs. Il en a été de même avec le procédé de HOPPE SEYLER (addition de lessive de soude) et avec celui de ZALESKI (addition d'un sel de cuivre). Nous pensons donc que cette hypothèse doit être définitivement abandonnée.

En ce qui concerne les dépôts d'oxalate de calcium que KOCH et d'autres sont parvenus à trouver dans les reins, sous forme de bandes blanchâtres, nous ne les avons constatés macroscopiquement qu'une seule fois. Dans les autres cas, il a fallu le secours du microscope, avec des coupes fraîches, d'ailleurs, pour que nous puissions déceler des cristaux d'oxalate.

Dans les urines les cristaux sont surtout abondants quelque temps après l'émission. Cette particularité tient, sans doute, au changement de réaction du milieu.

Conclusions.

L'acide oxalique et les oxalates sont des poisons musculaires. Ils dépriment l'activité du muscle, augmentent la durée de la contraction, diminuent l'intensité de cette dernière et prolongent la durée de la période latente.

Au même titre que ces corps agissent sur les muscles volontaires, ils agissent sur le muscle cardiaque et provoquent, par là même, un abaissement continu, progressif de la pression sanguine.

Ils portent aussi leur action sur le centre respiratoire qu'ils excitent fortement, soit qu'ils y arrivent comme tels, soit qu'ils provoquent la rétention ou la production, dans l'organisme, de substances qui exercent cette action irritante.

bulbaires. Ou bien elle se produit plus tard, sans convulsions, accompagnée de phénomènes parétiques dûs à l'action directe du poison sur les muscles de la vie volontaire, peut-être sur la paroi musculaire des vaisseaux et, en tous cas sur le myocarde.

L'acide oxalique et ses sels ralentissent considérablement les échanges nutritifs. Ce ralentissement se manifeste par une diminution dans la quantité des matériaux urinaires excrétés et, peut-être aussi dans certains cas, par l'apparition, dans l'urine, d'une substance réductrice, déviant à droite la lumière polarisée.

Le même ralentissement s'observe dans les échanges respiratoires. Il s'observe encore, alors même que l'on a curarisé l'animal, ce qui semble exclure une action s'exerçant par l'intermédiaire du système nerveux central.

En même temps que les échanges gazeux diminuent, le quotient respiratoire $\frac{CO_2}{O.}$ diminue au point de tomber en dessous de 0,60. Ce chiffre indique que l'animal n'utilise plus, pour ses combustions, de matériaux hydrocarbonés (ceux des muscles, par exemple), mais qu'il vit aux dépens de sa réserve d'albumine.

L'acide cyanhydrique, en ce qui concerne son influence sur les échanges respiratoires, jouit de propriétés analogues à celles des oxalates. Il n'est pas possible d'admettre, avec CORIN et ANCIAUX, que l'acide cyanhydrique diminue la valeur des échanges gazeux par l'intermédiaire des centres bulbaires. Tout, jusqu'à présent, semble indiquer qu'il agit, comme les oxalates, sur les tissus périphériques.

L'acide oxalique ne détermine pas l'apparition dans le sang d'une substance qui soit l'oxyde de carbone.

En dehors de l'apparition de nombreux cristaux d'oxalate calcique dans l'urine, dans les reins et de la présence du poison dans les voies digestives, il n'y a pas de lésion qui soit réellement caractéristique de l'intoxication par l'acide oxalique.

Aus den pharmakologischen Instituten der Universitäten Breslau und Jena. Prof. D[r] Filehne — Prof. D[r] Kionka.

Ueber Mischnarkosen

von

D[r] med. Martin KOCHMANN,
Assistent am pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Seitdem Simpson im Jahre 1847 das Chloroform als Inhalations-Anaesthetikum eingeführt hat, und seitdem zu diesem selben Zweck von Neuem den Aether verwendet wird, seit ebenso langer Zeit beinahe wird der Streit geführt, welches von beiden Mitteln den Vorzug verdiene.

Dem Chloroform wird vorgeworfen, dass es durch eminente Herabsetzung des Blutdruckes eine Schädigung der Circulation verursache, der Aether wird angeschulduigt, das er die sogenannten Spättode durch Pneumonie, Bronchitis, Lungenödem auf den Gewissen habe.

In neuerer Zeit haben ausserdem eine ganze Anzahl von Autoren — ich nenne ausser Nothnagel nur Ungar (1), Strassmann (2), Ostertag (3), Fränkel (4), Heymans und Debuck (5), Mertens (6), vor Allem Lengemann (7) — exakt nachgewiesen, dass das Chloroform in Herz, Nieren und

(1) Vierteljahrschrift für gerichtliche Medicin. 1887.
(2) Virchow's Archiv 1889, Bd. 115.
(3) Dasselbe 1889, Bd. 118.
(4) Dasselbe 1892, Bd. 127 und Bd. 129.
(5) Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, Bd. I. p. 19.
(6) Dasselbe, Bd. II, p. 127.
(7) Mitteilungen aus den Grenzgebieten, etc. Bd. 12.

besonders in der Leber schwere schädigende Einflüsse in Gestalt von fettiger Degeneration auszuüben im Stande sei.

Andererseits ist die Aethernarkose so unangenehm und die unerwünschten Nebenwirkungen, wie Speichelfluss, verstärkte Secretion der Schleimhäute des Respirationstractus für die Zeit des Krankenlagers nach der Operation so gefahrbringend, dass auch der Aether nichts weniger als das Ideal eines Inhalations-Anaesthetikums genannt werden kann. Die Todesfälle bei beiden verhalten sich *a*) bei Chloroform wie 1 zu 2075(1), *b*) bei Aether wie 1 zu 5112, wobei die Spättode nicht mitgerechnet sind. Rechnet man diese dazu, so ergiebt die Statistik mancher Autoren für Aether ungünstigere Resultate als für Chloroform. Die Wagschale des Sieges schwankt also bald zu Gunsten des einen bald zu Gunsten des andern, aber einen endgiltigen Erfolg vermochten beide nicht zu erringen.

Angesichts dieses Schaukelspiels wurde versucht, die Gefahren der Narkose auf Umwegen zu vermeiden. Anstatt des Chloroforms und Aethers wurden andere Mittel angewandt, die zu kurzen Narkosen zum Teil trefflich geeignet waren, bei länger dauernden aber gefährlicher waren und sind als die beiden erst genannten Anaesthetika. Ich erinnere hier nur an das Bromaethyl!

Oder man versuchte durch Mischen von Chloroform und Aether die schädigenden und unangenehmen Eigenschaften beider zu paralysiren.

Dem Zahnarzt WEIGER in Wien gebührt das Verdienst, die Mischnarkosen in die Praxis eingeführt zu haben!

Aber bald machte sich der Uebelstand bemerkbar, dass bei den Gemischen von Chloroform und Aether dieses schneller verdunste als jenes.

ELLIS war es, welcher darauf aufmerksam machte und durch eine Reihe schöner Versuche, die fast gar nicht beachtet wurden, einwandsfrei nachwiess, dass zuerst der Aether, dann das Chloroform verdunste, und dass bei der gewöhnlichen Art des Narkotisirens nur in beschränktem Sinne von einer Mischnarkose geredet werden könne. Er konstruirte infolgedessen einen Apparat für Mischnarkosen, der den erwähnten Uebelstand vermeiden sollte(2). Ihm aber ist es ebenso wie allen Erfindern ähnlicher Apparate in der Neuzeit ergangen; kaum einer von derartigen Apparaten konnte sich in der Praxis einbürgern.

Ist der Apparat brauchbar und genau in der Dosirung des verabreichten Narkosengemisches, so ist er zu umfangreich und so schwer zu handhaben,

---

(1) GURLT, Chirurgencongress, 1897.

(2) *On the safe abolition of pain by anaesthesia with mixed vapours.* London, 1886.

dass KIONKA(1) von seinem Apparat selbst sagt, er eigene sich nur für wissenschaftliche Zwecke und sei nur für Tierexperiment bestimmt.

Ist der Apparat handlich und leicht anwendbar, so arbeitet er wieder nicht exakt genug. Und doch hat die Mischnarkose grosse Vorteile vor der reinen Chloroform- und Aethernarkose. HONIGMANN darf das Verdienst für sich beanspruchen, durch seine Versuche besonders darauf aufmerksam gemacht zu haben. Er zeigte, dass, wenn man zu einer Narkose m % Chloroformgas der Luft beimischen müsse oder n % Aethergas, bei Mischnarkosen nicht m/2 % + n/2 % Gemisch nötig wären, sondern schon m/10 % Chloroformgas + n/17 % Aethergas im Stande sind, eine tiefe Narkose herbeizuführen.

Das sind natürlich ganz enorme Vortheile! Denn wenn man zu einer Narkose 10 mal weniger Chloroform und daneben noch ein geringer Quantum Aether braucht, das aber auch wieder 17 mal kleiner ist als bei einer reinen Aethernarkose, so nimmt in demselben Masse natürlicher Weise auch die Schädigumg des Organismus, durch diese, Leben und Gesundheit des Körpers bedrohenden Substanzen ab.

HONIGMANN benutzte bei seinen Versuchen den KIONKA'schen Narkotisirungsapparat, der es ihm ermöglichte, für Kaninchen die kleinsten Gaben des Narkosengemisches zu eruiren, ebenso wie die letalen Dosen. Jene Gaben schwanken zwischen 0,11 V % Chloroform + 0,29 V % Aethergas und 0,8 V % Chloroform + 4,9 V % Aethergas.

Wenn man nun eine Narkose ausführen wollte, so brauchte man nur — was mit dem Narkotisirungsapparat in der That möglich ist — das Chloroform und den Aether in diesem angegebenen Verhältniss mischen. Doch ich habe schon erwähnt, dass sich der Apparat in der Praxis nicht anwenden lässt, dass man da vielmehr zu den üblichen und gebräuchlichen Narkotisirungsmethoden greifen muss. Wenn man sich an die Resultate der ELLIS'schen Untersuchungen (siehe oben) erinnert, so ist es ohne weiteres einleuchtend, dass man dadurch, dass der Narkotiseur alle 5 Minuten z. B. 15 c.c. eines Gemisches von Chloroform und Aether auf die Narkosenmaske giesst, eine Mischnarkose nicht erzielt werden kann. Dann tritt eben in den ersten Minuten eine ziemlich reine Aetherwirkung und dann eine reine Chloroformwirkung zu Tage.

Und SCHLEICH(2) verfällt in denselben Fehler bei der Anwendung seines Narkosengemisches mittels seiner Maske. Dieselbe ist eine Maske

(1) LANGENBECK's Archiv, Bd. 58, *Ueber Narkotisirungsapparate*.

(2) SCHLEICH : *Schmerzlose Operationen*. 4. Auflage, Berlin 1899.

von der üblichen Form, die mit Billrothbattist überzogen ist und Mund und Nase des Patienten fest umschliesst. Auf dieselbe ist ein graduirter Trichter aufgesetzt, in den das Narkosengemisch gegossen wird. Es muss nun in dem Trichter zuerst der Aether, dann der Petrolaether und schliesslich das Chloroform des SCHLEICH'schen Gemisches verdampfen, und zwar nach aussen hin an die umgebende Luft. Es ändert sich mithin von Minute zu Minute das im Trichter zurückbleibende Gemisch, welches tropfenweise in das Innere der Maske gelangt. Ganz im Anfang athmet der Patient wohl ein Gemisch von Chloroform, Aether und Petrolaether ein; aber mit der Zeit, wenn der Aether immer mehr nach aussen verdampft, wird das, was noch zur Einathmung kommt, immer reicher an Chloroform, sodass schliesslich eine ziemlich reine Chloroformnarkose das — gewiss nicht beabsichtigte — Resultat ist.

Von einer Mischnarkose, am wenigsten mit gleichbleibendem Dampfgemisch kann also in solschen Fällen auch nicht im Entferntesten die Rede sein.

HONIGMANN sagt über die Ausführung einer Mischnarkose auf Seite 43 seiner Arbeit(1) folgendes :

Erstens. Wenn die Gesammtmenge des Gemisches (aus Chloroform und Aether) in einem Recipienten verdunstet, — etwas ähnliches tritt bei schubweisem Aufgiessen auf die Maske und bei dem SCHLEICH'schen Verfahren ein, — und der Patient aus diesem den Dampf des ganzen Flüssigkeitsgemenges einathmet, so wird der Verlauf der ganzen Narkose 3 Phasen unterscheiden lassen. Im Anfang (*a*) wird (grösstenteils) Aether und sehr wenig Chloroform verdampfen, dan wird ein Stadium (*b*) kommen, wo Chloroform und Aether annähernd gleichmässig zur Verwendung gelangen und am Ende der Narkose (*c*) wird reines Chloroform allein übergehen.

Zweitens. Bei tropfenweiser Verdunstung des Gemisches wird die im ersten Fall geschilderte, aus drei Phasen bestehende Periode sich so oft wiederholen, als ein Tropfen auf die Maske fällt, vorausgesetzt, dass erst dann ein neuer Tropfen auffällt, wenn der vorige verdampft ist, und dass die Dämpfe jedes Tropfens auch in die Einathmungsluft des Patienten gleichmässig gelangen. Dann wird die Narkose während ihres ganzen

Verdunstung eines Tropfens entspricht, zugleich mit Aether und mit Chloroformdampf sich mischen kann.

Nach dieser durch Experimente gestützten Ansicht HONIGMANN's kann bei Mischnarkosen nur die Tropfenmethode in Frage kommen, abgesehen davon, dass sich dieselbe auch aus anderen Gründen empfiehlt, aus Gründen der Vermeidung von üblen Zufällen, besonders im Anfang der Narkose, worauf KIONKA zuerst hingewiesen hat (1).

Indessen haften auch der Tropfenmethode, besonders wenn Gemische von Chloroform, Aether und Alkohol zur Verwendung gelangen, grosse Mängel an.

Dass man den Gehalt der Inspirationsluft an gasformigem Narkoticum nicht zu bestimmen in der Hand hat, mit anderen Worten nicht zahlenmässig dosiren kann, ist ein Uebelstand, welcher bei der reinen Chloroform- oder Aethernarkose ebenso ins Gewicht fällt wie bei der Mischnarkose. Doch bei letzterer tritt noch ein anderer hinzu. Der Weg nämlich von der Tropfflasche bis zur Narkosenmaske oder gar bis zur Einathmung ist ein weiter und wie weit dabei in der Zusammensetzung des Narkosengemisches Veränderungen vor sich gehen, entzieht sich vollkommen unserer Kenntniss. Zunächst geht auf diesem Wege von den leichtverdunstenden Stoffen, wie es Aether, Chloroform, Alkohol und Petrolaether sind, eine verhältnissmässig grosse Menge in die umgebende Luft gasförmig über. Bei jeder Narkose kann man sich ja durch den Geruch schon von dieser Thatsache überzeugen.

Und wie ELLIS (s. oben) zahlenmässig gezeigt hat, tritt durch das schnellere Verdunsten des Aethers eine relative Verarmung des zur Einathmung gelangenden Dampfgemisches an Aether ein.

Wenn wir nun in unserer Tropfflasche ein Aether-Chloroformgemisch im Verhältniss von 3 zu 1 hatten, so gelangt zur Einathmung ein an Aether viel ärmeres Narkosengemisch, das Aether und Chloroform im Verhältniss von 1,9 zu 1,0 enthält.

Hier nun, bei der Beantwortung der Frage, wie gross und wie beschaffen die Veränderungen quantitativer Natur seien, welche die Narkotica und deren Gemische erfahren, bevor sie zur Einatmung gelangen,

Wir mussten uns zunächst bemühen, ähnliche Verhältnisse bei unseren Experimenten herzustellen wie bei der wirklichen Narkose; d. h. wir mussten ein Narkotikum, beziehungsweise ein Narkosengemisch, das uns seiner Menge und Zusammensetzung nach, bekannt ist, gleichmässig « vertropfen », dann aber, anstatt auf einer Maske verdunsten zu lassen, mit einem Trichter in einem Gefäss sammeln und verhüten, dass nunmehr eine weitere Verdunstung eintreten könne.

Es war auch absolut nötig, um einen Massstab für die Veränderungen in die Hand zu bekommen, für alle Versuche gleiche Bedingungen zu schaffen. Es musste zunächst darauf geachtet werden, dass die Zusammensetzung des zur Untersuchung gelangenden Gemisches sich immer gleich bleibe; zweitens war es ein Erforderniss, dass der Raum, den der Tropfen zu durcheilen hatte, immer derselbe blieb; drittens dass die Temperatur der ursprünglichen Flüssigkeit und des Raumes, durch den die Tropfen fielen, eine constante Temperatur aufwiesen. An vierter Stelle war es notwendig, in diesem Raume eine gleichmässige Wasserdampfsättigung zu haben, ist es doch für die *Schnelligkeit* der Verdunstung von Flüssigkeiten von der grössten Bedeutung, ob sich in den Raum schon andere Gase befinden oder nicht, wenn es auch für die *Quantität*, die Grosse der Verdunstung, irrelevant ist. Und schliesslich, fünftens mussten wir unser Augenmerk darauf richten, dass von der gesammelten Flüssigkeit nach dem Tropfen nichts mehr verdunste.

Dass Gleichbleiben der Zusammensetzung des ursprünglichen zur « Tropfung » gelangenden Gemisches erreichten wir durch eine umfangreiche Eiskühlung, die, wie wir uns durch vergleichende Untersuchungen immer überzeugten, eine Aenderung in der Quantität und Zusammensetzung des Gemisches vor der Tropfung nicht zu Stande kommen liess.

Der Raum, durch den die Tropfen fielen, war immer der gleiche, er hatte eine Höhe von 25 centim. und war das Innere eines Thermostaten, in dem eine konstante Temperatur von 26°C herrschte. Dadurch und durch die Eiskühlung des ursprünglichen Gemisches, durch welche letzteres immer eine Temperatur von höchstens 2°C. hatte, wurden wir auch der vierten Forderung gerecht. Die Wasserdampfsättigung war ebenfalls immer die gleiche; denn die Luft im Jnneren des Thermostaten wurde durch Aufstellen einer Schale mit Wasserdampf gesättigt erhalten. Und das der gesammelten Flüssigkeit nach dem Tropfen keine messbaren Mengen — bei der gewählten Anordnung — zur Verdunstung kamen, davon konnten wir uns in jeder Phase des Versuchs überzeugen, indem wir die Mengen

in dem Messgefäss, in welchem die abgetropfte Flüssigkeit aufgefangen wurde, durch die Fenster des Thermostaten ablesen konnten. Ausserdem überzeugten wir uns aber, noch auf andere Weise, dass aus dem Messgefäss nichts verdunste. Jeder Versuch dauerte 30 Min. und wenn wir so lange Zeit ein Messgefäss mit einer bestimmten Menge eines bekannten Gemisches in den Thermostaten setzten, wobei die verdunstende Oberfläche ebenso beschränkt wurde wie beim Versuch, (Trichteraufsatz), so fanden wir, dass keine messbare Veränderung in Menge und Zusammensetzung des Gemisches vor sich gegangen war.

Um es möglich zu machen, in der Zeiteinheit eine gleiche Menge des Narkotikums zur Vertropfung gelangen zu lassen, wurde der KIONKA'sche Narkotisirungsapparat(1) für unsere Zwecke hergerichtet.

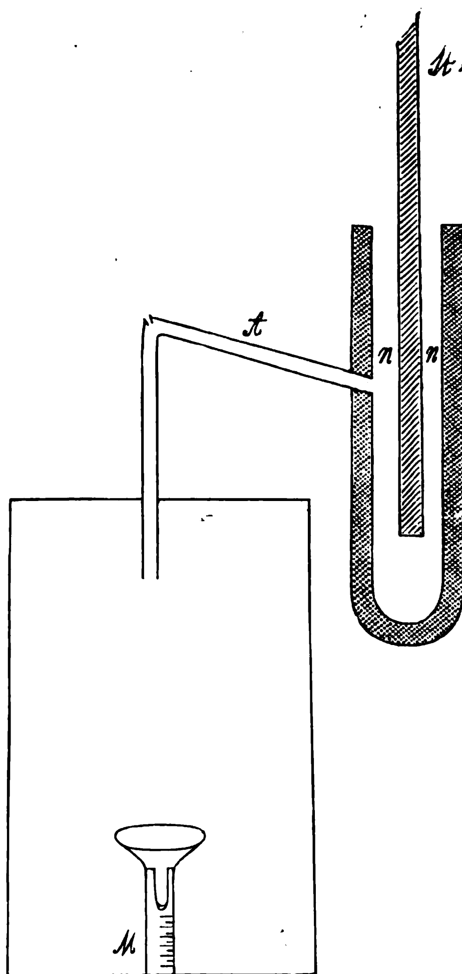
Die Anordnung unserer Versuche im Einzelnen war also diese :

Ein gleichmässig laufender Electromotor senkt durch Rollenübertragung einen Stab (St) von 4 millim. Durchmesser langsam und gleichmässig in ein Gefäss (G). Aus diesem Gefäss von Cylinderform führt ein seitliches Ausflussrohr (A) heraus. Es ist selbstverständlich, dass durch den gleichmässig sich senkenden Stab (St) die Flüssigkeit (Narkotikum N) im Gefäss (G) durch das Rohr (A) gleichmässig herausgedrückt wird. Das Gefäss ist mit einer Eiskühlung umgeben, die eine Verdunstung des Narkotikums an der Oberfläche verhindert. Das Rohr (A) ist 72 centim. von G entfernt winklig geknickt und führt durch die Decke eines Thermostaten in das Innere desselben hinein. Hier herrscht eine gleichmässige Temperatur von 26° C. und die Luft ist durch Aufstellen einer Wasserschale mit Wasserdampf gesättigt. An der convexen Seite des Knies von A ist eine kleine Oeffnung angebracht, um eine Heberwirkung unmöglich zu machen, sobald die Flüssigkeit sich bis dahin vorgeschoben hat. Eine Verdunstung des Narkotikums fand an der Oeffnung nicht statt, denn weder durch den Geruch noch durch ein brennendes Streichholz konnten selbst die leichtentflammbaren Aethergase nachgewiesen werden.

Die in dem Thermostaten aus der Oeffnung von A herabfallenden Tropfen wurden am Boden desselben in einem Messgefäss gesammelt. Sie fielen aber nicht direkt in das Messgefäss, sondern auf einen Trichter auf, und zwar 6 centim. von dessen Abflussrohr entfernt. Der Radius des Trichters betrug 20 centim. Ein Verspritzen von Flüssigkeit war wegen des grossen Umfangs desselben nicht möglich. Die Entfernung des Abflussrohrs (A) von dem Trichter betrug 25 centim. Die Geschwindigkeit

(1) *Zür Theorie der Narkose.* Dieses Archiv, 7. Bd.

des Apparates wurde so geregelt, dass in 30 Min. 33,5 c.c. des Narkotikums zum Abtropfen gelangten. (Siehe Skizze des Apparates.)



Zuerst liessen wir nur Chloroform, Aether, Alkohol und Petroläther, jedes für sich allein zum Vertropfen gelangen. Dabei zeigte sich,

TABELLE *A*.

NAME	Zusammensetzung vor dem Tropfen: IN C.C. Alkohol	IN C.C. Aether	IN C.C. Chloroform	IN TEILEN Alk.	IN TEILEN Aeth.	IN TEILEN Chlor.	IN PROCENTEN % Alkohol	IN PROCENTEN % Aether	IN PROCENTEN % Chloroform	SP. GEWICHT ursprüngl.	SP. GEWICHT verändert	Es restiren c.c.	Zusammensetzung nach dem Tropfen: IN C.C. Alkohol	IN C.C. Aether	IN C.C. Chloroform	IN PROCENTEN % Alkohol	IN PROCENTEN % Aether	IN PROCENTEN % Chloroform
1. Weigersche Mischung . . .		30,15	3,35		9	1		90	10	0,789	0,840	17.5		14,83	2,67		84,75	15,25
2. Wiener Mischung.		25,13	8,37		3	1		75	25	0,916	0,985	21,5		13,911	7,089		66,25	33,75
3. Mischung I (der Chloroform Comités)		26,8	6,70		4	1		80	20	0,875	0,943	19,0		13,55	5,44		71,35	28,65
4. Mischung II (der Chloroform Comités)		22,4	11,2		2	1		66 2/3	33 1/3	0,998	1,050	21,0		11,17	8,828		52,97	47,03
5. Mischung Helferich Katholicky		11,2	22,4		1	2		33 1/3	66 2/3	1,243	1,260	25,5		7,97	17,51		31,27	68,73
6. Französische Mischung . . .	6,7		26,8	1		4	20		80	1,368	1,355	30,5	6,68		23,02	21,90		78,10
7. Alkohol Aether 1 : 1	16,75	16,75		1	1		50	50		0,770	0,785	23,0	15,73	7,25		68,48	31,52	
8. Alkohol Aether 1 : 4	6,70	26,80		1	4		20	80		0,692	0,685	20,0	6,0	14,0		30,00	70,00	
9. Alkohol Chloroform 1 : 1 . .	16,75		16,75	1		1	50		50	1,162	1,150	31,3	16,29		15,21	51,71		48,29
10. Alkohol Chloroform 1 : 4 . .	6,70		26,80	1		4	20		80	1,368	1,355	30,5	6,68		23,82	21,90		78,10
11. Petrolaether Aether 1 : 1. . .	Petr.äth. 16,75	16,75		Petr. 1	1		Petr.äth. 50	50		0,692	0,685	19,0	Petr.äth. 12,1	6,9		Petr.äth. 63,69	36,31	
12. Petrolaether Aether 1 : 4. . .	6,70	26,80		1	4		20	80		0,709	0,705	17,0	4,64	12,36		27,29	72,71	
13. Petrolaether Chloroform 1 : 1 .	16,75		16,75	1		1	50		50	1,085	1,125	23,0	10,41		12,59	45,26		54,74
14. Petrolaether Chloroform 1 : 4 .	6,70		26,80	1		4	20		80	1,337	1,355	25,5	4,56		20,94	17,88		82,12

Die Siedepunkte der genannten Substanzen verhielten sich :

Chloroform 66°C.

Aether 37°C.

Alkohol 78,5°C.

Petrolaether 60—65°C.

Zu unseren Versuchen gebrauchten wir das E. H. Chloroform mit einem spez. Gewicht von 1,5, der Aether der aus der Apotheke bezogen wurde, hatte ein spez. Gewicht von 0,72, der Alkohol von 0,82, der Petrolaether von 0,615.

Alsdann gingen wir dazu über, diese Substanzen in den mannigfachsten Mischungen — immer je 2 miteinander combinirt — zum Gegenstand unserer Untersuchungen zu machen. Zum Teil verwandten wir willkürliche Combinationen, zum Teil schon früher zu Narkosen angewandte und bekannte Gemische, wie die Wiener Mischung,

Die Mischungen des Chloroform Comités,

Die Mischung von Helferich-Katholicky,

Die französische Mischung.

Und es zeigte sich, dass die Zusammensetzung vor und nach dem Tropfen eine ganz verschiedene war, dass sie sich — was schon oben erwähnt ist — immer zu Ungunsten der leichter verdunstenden Substanzen änderte. Die Berechnung der quantitativen Zusammensetzung des im Messglase restirenden Narkosenengemisches war möglich einerseits aus der Menge derselben, andererseits fand sie einen Ausdruck im Verhalten des spez. Gewichts(1).

Die Berechnung gestaltete sich folgendermassen :

Nehmen wir an, dass in den 23,0 c.c. zurückbleibenden Gemisches von Alkohol und Aether vom spec. Gew. 0,785, x c.c. Alkohol sind, so ergiebt sich

23 c.c. wiegen 0,785.23,0 gr.

x c.c. Alkohol wiegen x 0,82 gr.

mithin die Gleichung

$$0{,}82\,x + 0{,}72\,(23{,}0 - x) = 785.23{,}0$$

woraus sich x, die Menge des Alkohols mit leichter Mühe berechnen lässt.

Auf diese Weise kommen wir zu Resultaten, die in der Tabelle **A** enthalten sind.

Wir sehen also aus dieser Tabelle wie die Zusammensetzung der Narkosengemische sich ändert, während sie den Weg von der Tropfflasche bis zum Messglase zurücklegen. Die Gemische sind durchgehends nach dem Tropfen prozentualiter ärmer an der leichter verdunstenden Substanz als die ursprünglichen es waren. Dann muss aber auch auf eine eigentümliche Erscheinung hingewiesen werden, die dabei zu Tage trat. Nach den Ergebnissen der Versuche, bei welchen wir Chloroform u. s. w. *allein* tropfen liessen, mussten wir ganz andere Zahlen bei den Gemischen nach dem Tropfen erwarten. Es zeigte sich jedoch, dass zum grossen Teil viel weniger von dem *Narkosengemisch* an der Luft verdampft, als man nach den Versuchen mit den einzelnen Substanzen anzunehmen berechtigt war.

Vergleichen wir einmal einige thatsächlich gefundenen Resultate mit den zu erwartenden und berechneten Zahlen.

TABELLE *B*.

Name	Es restiren	Es waren zu erwarten
1. Alkohol Aether 1 : 1	23,0 c.c.	21,5 c.c.
2. Alkohol Aether 1 : 4	20,0 c.c.	17,0 c.c.
3. Alkohol Chloroform 1 : 1 . .	31,5 c.c.	26,75 c.c.
4. Alkohol Chloroform 1 : 4 . .	30,5 c.c.	25,4 c.c.
5. Petrolaether Aether 1 : 1 . .	19,0 c.c.	17,5 c.c.
6. Petrolaether Aether 1 : 4 . .	17,0 c.c.	15,4 c.c.
7. Petrolaether Chloroform 1 : 1.	23,0 c.c.	22,75 c.c.
8. Petrolaether Chloroform 1 : 4.	25,0 c.c.	23,8 c.c.

Die Differenzen sind also zum Teil ganz erhebliche und es fällt dabei auf, dass vorzüglich, wenn Alkohol im Gemisch ist, die Verdunstung an der Luft eine besonders geringe ist.

Vielleicht ist dies Phänomen so zu erklären, dass sich um jeden Tropfen gewissermassen eine Gashülle der im Gemisch enthaltenen Substanzen gebildet hat, welche die Verdunstung verhindert, indem sie den Tropfen von der atmosphärischen Luft abschliesst. Bei dem am schwersten (von den 4 Substanzen) verdunstenden Alkohol ist die Gashülle besonders dicht und undurchdringlich.

Nachdem diese Versuche beendigt waren, befasste ich mich mit den Narkosengemischen, die aus *drei* Componenten zusammengesetzt sind, und zwar wurden Narkosengemische gewählt, die früher oder noch jetzt in der Praxis Verwendung finden. Es sind dies

1) Die Billrotschen Mischung,
2) Die englische Mischung,
3) Die sog. ACE Mischung,
4) Die mittlere SCHLEICH'sche Mischung.

Die Anordnung der Versuche war dieselbe wie früher und wir konnten nach Beendigung eines jeden Versuches die Menge des im Messglase restirenden Narkosengemisches und das spec. Gewicht mit leichter Mühe feststellen.

Um aber die thatsächliche, nunmehr gegen früher veränderte quantitative Zusammensetzung ausfindig zu machen, bedurfte es — arithmetisch ausgedrückt — noch einer zweiten Gleichung. Es wäre ja möglich gewesen, den Chlorgehalt und damit die Menge des Chloroforms quantitativ analytisch zu bestimmen; jedoch unsere diesbezüglichen Versuche scheiterten zunächst an der ausserordentlichen Schwierigkeit, gänzlich chlorfreie Reagentien zu bekommen. Ausserdem liess sich das gesteckte Ziel auf einem anderen, weniger mühevollen, Wege erreichen, der jedoch ebenfalls hinreichend genaue Resultate ergab. Diese andere Methode beruhte auf folgendem Gedanken.

Chloroform, Aether und Alkohol sowie Petroläther sind ja die gewöhnlichsten Lösungsmittel. Wenn es nun eine Substanz gab, die sich in den genannten Flüssigkeiten verschiedenartig löste, besonders verschiedenartig in Alkohol und Aether, die in ihrem spec. Gewicht einander nahe stehen, so konnte es möglich sein, nunmehr die quantitative Zusammensetzung der restirenden Gemische zu berechnen. Eine solche Substanz war das Antipyrin, das uns Dank der Liebenswürdigkeit der Höchster Farbwerke in ausreichender Menge zur Verfügung stand.

Die zunächst liegende Aufgabe war es nun, die Löslichkeit des Antipyrins in den genannten Substanzen fest zu stellen. Das Verfahren, das wir einschlugen, war schlieslich folgendes.

In kleinen cylindrischen Gläschen von 2,5 centim. Durchmesser und

gewogen worden waren (1). Alsdann wurden sie wiederum in den Wärmeschrank gestellt, diesmal aber auf drei mal 24 Stunden. Nach Ablauf dieser Zeit wurden sie in einem Gefäss, welches mit einem lose aufsitzenden Deckel versehen war, um den Zutritt von Wasserdämpfen zu vermeiden, im Wasserbade eine Stunde lang erhitzt. Dadurch wurden auch die letzten Spuren des Lösungsmittels vertrieben. In unseren ersten Versuchen hatten wir die letzte Erhitzung nicht vorgenommen und wir fanden beim Zerreiben des Antipyrins immer einen schwachen Geruch von Chloroform oder Aether u. s. w., der aber nicht mehr zu konstatiren war, nachdem wir die einstündige Erhitzung auf nahezu 100°C. vornahmen. Auch chemisch war Chlor in dem (in Chloroform gelösten) Antipyrin nicht mehr nachweisbar. Aus der Differenz zwischen leerer und beschickter Schale konnte man ohne weiteres die Menge des in den verschiedenen Narkoticis gelösten Antipyrins bestimmen und dadurch also auch die Lösungsfähigkeit derselben für Antipyrin berechnen. Dass dieses selbst, wie wir feststellen konnten, sich durch die Lösung ebenso wenig wie durch den allerdings komplizirten Prozess der Verdampfung des Lösungsmittels, in seinen physikalischen oder chemischen Eigenschaften, geändert hatte, war eigentlich von vornherein anzunehmen.

Drei verschiedene Bestimmungen mit je einer Controllbestimmung führten wir mit jeder Substanz aus. Das Resultat desselben war : Antipyrin löst sich in Chloroform zu 53,77 %, in Alkohol zu 52,18 %, in Aether zu 0,89 %, in Petrolaether zu 18,15 %.

Dann bestimmten wir die Löslichkeit des Antipyrins in willkürlich gewählten Combinationen der eben genannten narkotischen Substanzen, zu zweien oder zu dreien mit einander gemischt. Die Art der Methodik war ungefähr dieselbe, wie bei den ersten Versuchen. Die kleinen Gläschen wurden zur Hälfte mit Antipyrin angefüllt, dann mit einem durchlochten Korken verschlossen. Durch diesen wurden aus 50 c.c. Büretten, in welchen sich die Lösungsmittel einzeln befanden, diese in das Glas eingefüllt, in bestimmten Verhältnisse mit einander gemischt; die Durchbohrung des Korkens wurde nun mit einem kleineren Korken sofort verschlossen und über das Ganze eine fest anliegende Gummikappe gezogen. Dies war notwendig, um eine Verdunstung der Lösungsmittel zu verhindern, und eine solche fand in der That nicht statt, wie wir uns

(1) Uhrschälchen konnten wir nicht anwenden, da die Lösungen gewissermassen über den Rand derselben « kletterten » und dadurch ungenaue Resultate hervorgerufen wurden.

durch genaue Wägungen der kleinen Gefässe in toto überzeugten. Die Gläschen blieben 3 Tage lang stehen und wurden mehrmals am Tage geschüttelt. Dann wurden wiederum wie früher 2 c.c. in eine Petrische Schale gefüllt und diese derselben Prozedur unterworfen, die wir schon oben geschildert haben. Dabei ergab sich, dass das Antipyrin in den Mischungen sich in einem bestimmten Verhältniss löst. Wir hatten z. B. gesehen, dass die Löslichkeit des Antipyrins im Chloroform 53,77 % betrage, im Aether 0,89 % infolgedessen musste die Löslichkeit des Antipyrins in einem Gemisch von Chloroform und Aether im Verhältniss von 1 : 2 18,51 % sein. (In einem Teil Chloroform zu 53,77 %, in zwei Teilen Aether zu 1,78 %, mithin in einem Teil Gemisch zu 55,55 : 3 — 18,51 %).

Wir fanden nun, dass die Löslichkeit in einem derartigen Gemisch thatsächlich 18,37 % betrage. Die Differenz zwischen den gefundenen und berechneten Zahlen ist also eine verschwindend kleine, sie beträgt nämlich nur 0,14 %. Und das liegt wohl innerhalb der Fehlergrenzen, die durch den komplizirten Prozess der Lösung des Antipyrins und der Verdampfung seines Lösungsmittels verschuldet werden. Doch waren die Differenzen in unseren sämmtlichen diesbezüglichen Versuchen, ungefähr 20 an der Zahl, nie höher als ein Zehntel. Nunmehr kehrten wir wieder zu unserer ursprünglichen Aufgabe zurück, nämlich zu untersuchen, wie gross die quantitativen Veränderungen in der Zusammensetzung der aus *drei* Componenten bestehenden Narkosengemische seien.

Oben ist schon erwähnt, dass die Versuchsordnung dieselbe war wie früher. Die Differenzen zwischen den Mengen und dem spec. Gewichte vor und nach dem Tropfen veranschaulicht folgende Tabelle.

TABELLE *C*.

NAME DER MISCHUNG	GESAMMTMENGE DER MISCHUNG		SPECIFISCHE GEWICHT DER MISCHUNG	
	vor dem Tropfen	nach dem Tropfen	vor dem Tropfen	nach dem Tropfen
1. Billrothschen Mischung .	33,5 c.c.	28,5 c.c.	1,211	1,200
2. Englische Mischung . .	33,5 c.c.	28,75 c.c.	1,137	1,128
3. ACE Mischung . . .	33,5 c.c.	23,5 c.c.	0,998	1,038
4. Schleich'sche Mischung .	33,5 c.c.	20,0 c.c.	0,880	0,995

Um nun die quantitative Zusammensetzung der im Messglase restirenden Narkosengemische fest zu stellen, bestimmten wir ihre Antipyrinlösungsfähigkeit. Dieselbe betrug in den zurückbleibenden Gemischen.

1. Für den Rest der Billrotschen Mischung 43,43 %.

2. Für den der engl. Mischung 40,94 %.

3. Für den der ACE Mischung 32,41 %.

4. Der SCHLEICH'schen Mischung 19,37 %.

Jetzt kamen wir durch eine (allerdings schwierige und komplizirte) Wahrscheinlichkeitsrechnung zu dem beabsichtigten Resultat.

An der Hand der ACE Mischung wollen wir diese Rechnung erläutern. Es hatte (s. obige Tabellen) sich ergeben, dass die sog. ACE Mischung, welche aus Alkohol, Chloroform und Aether im Verhältniss von 1 : 2 : 3 besteht, durch das Tropfen folgende Veränderung erfahren hatte.

Von 33,5 c.c. Gemisch (5,6 c.c. Alkohol — 11,2 c.c. Chloroform — 16,7 c.c. Aether) sind 23,5 c.c. übrig geblieben, das spec. Gewicht, das vor dem Tropfen 0,995 betragen hatte, ist nach demselben auf 1,035 gestiegen. Nun können wir annehmen, Fall *a*) — was höchst unwahrscheinlich — dass überhaupt keine Alkohol beim Tropfen verdunstet wäre, dass also in den 23,5 c.c. restirenden Gemisches die ursprünglichen 5,6 c.c. Alkohol noch vorhanden sind.

Dann ergiebt sich: 23,5 c.c. Gemisch wiegen 23,5. 1,035 = 24,3225 gr. Ziehen wir davon den nicht verdunsteten Alkohol ab : 5,6 c.c. Alkohol wiegen 4,592 gr. so blieben 17,9 c.c. Flüssigkeit übrig, die, nur aus Chloroform und Aether bestehend, 19,7305 gr. wiegt.

Bezeichnen wir die Menge des Chloroforms wiederum mit x (s. oben) so ergiebt sich die einfache Gleichung :

$1{,}505\, x + 0{,}72\,(17{,}9 - x) = 19{,}7305$

x die Menge des Chloroforms =

8,715 c.c. Demzufolge würden in 23,5 c.c. restirenden Gemisches

5,600 c.c. Alkohol

8,715 c.c. Chloroform und 9,185 c.c. Aether vorhanden sein.

Oder wir können annehmen (Fall *b*) dass nicht 5,6 c.c. Alkohol in dem restirenden Gemische von 23,5 c.c. geblieben sind, sondern nur 5,5 c.c. mit anderen Worten das 0,1 c.c. Alkohol verdunstet ist; dann können wir uns ebenso wie vorher die Mengen des Chloroforms und Aethers berechnen, immer unter der Voraussetzung, dass das spec. Gewicht des restirenden Gemisches 1,035 betrage. Und es würde sich dann ergeben,

verdunstet wäre, und das Gemisch nur aus Chloroform und Aether bestände.

Wenn wir nun die Resultate der einzelnen Annahmen aufzeichnen, so ergiebt sich folgende Reihe.

TABELLE *D*.

	Alkohol	Chloroform	Aether	Antipyrinlöslichkeit
a	5,6	8,715	9,188	32,68 %
b	5,5	8,728	9,271	32,61 %
c	5,4	8,741	9,359	32,54 %
d	5,3	8,754	9,446	32,47 %
e	5,2	8,767	9,533	32.41 %
f	5,1	8,780	9,620	32,33 %
g	5,0	8,793	9,707	32,26 %
h	4.9	8,806	9,704	32,19 %

Berechnen wir uns nun auch das Lösungsvermögen dieser angenommenen Gemische für Antipyrin — was nach oben Gesagtem, wonach das Lösungsvermögen der Gemische ausgedrückt in % das arithmetische Mittel darstellt zwischen dem Lösungsvermögen der einzelnen Substanzen, erlaubt ist, — so ergeben sich die Zahlen, welche in der obigen Tabelle beigefügt sind.

Die wirklich gefundene Antipyrinlöslichkeit in den 23,5 c.c. restirenden Narkosengemisches beträgt in unserem Falle 32,41 %. Es muss also das angenommene Gemisch (Fall *e*), s. obige Tabelle, das ein Antipyrinlösungsvermögen von 32,40 % aufweist, nach unserer Berechnung mit dem unsrigen in seiner Zusammensetzung übereinstimmen. Dasselbe besteht also aus :

5,2 c.c. Alkohol,
8,767 c.c. Chloroform,
9,533 c.c. Aether.

So ist es auch ohne chemische Analyse möglich, die Berechnung anzustellen. Dass dabei kleine Differenzen und Ungenauigkeiten in der Berechnung vorhanden sind, ist entschuldbar. Die Fehler würden bei jeder chemischen Analyse nicht geringer sein.

In derselben Weise sind wir bei den anderen Narkosengemischen vorgegangen, dabei sind wir zu Resultaten gekommen, die in folgender Tabelle *E* niedergelegt sind.

Auch hier geht mit evidenter Sicherheit die Thatsache hervor, dass — was auch bei unsern erstern Versuchen mit Narkosengemischen von

zwei Componenten bemerkt worden war — eine quantitative Veränderung in der Zusammensetzung der Narkosengemische, welche aus 3 Narkoticis bestehen, Platz gegriffen hat. Und zwar ist die Veränderung auch hier

TABELLE *E*.

Zusammensetzung vor dem Tropfen.

	IN C.C.				IN PROZENTEN				IN TEILEN			
	Petrol-aether	Alkohol	Chloroform	Aether	Petrol-aether	Alkohol	Chloroform	Aether	Petrol-aether	Alkohol	Chloroform	Aether
1. Billroth'sche Mischung		6,7	20,1	6,7		20	60	20		1	3	1
2. Englische Mischung .		8,375	16,75	8,375		25	50	25		1	2	1
3. ACE Mischung . . .		5,6	11,2	16,7		17	33	50		1	2	3
4. Schleich'sche Mischung	1,341		7,07	23,89	7,14		21,43	71,42	1/3		1	3 1/3

Zusammensetzung nach dem Tropfen.

	IN C.C.				IN PROZENTEN			
	Petrol-aether	Alkohol	Chloroform	Aether	Petrol-aether	Alkohol	Chloroform	Aether
1. Billroth'sche Mischung		6,49	16,772	5,406		22,6	58,0	18,8
2. Fnglische Mischung .		8,16	13,91	6,65		28,2	48,3	20,3
3. ACE Mischung . . .		5,2	4,767	9,533		22,5	36,94	40,56
4 Schleich'sche Mischung	1,341		6,097	12,56	6,70		30,49	62,81

wieder so, dass die Gemische ärmer werden an den leichter verdunstenden Substanzen derselben, im Durchschnitt ärmer an Aether. Jedenfalls ist das Gemisch in der Grösse seiner Componenten und damit auch in seiner Wirksamkeit als Narkotikum vor dem Tropfen ein ganz anderes als nach dem Trophen.

Im Anfang meiner Auseinandersetzung habe ich wiederholt auf die grundlegende Arbeit Honigmann's über Mischnarkosen — wie sie Braun mit Recht nennt (1) — hingewiesen. Ich muss noch einmal das Resumé dieser Arbeit recapituliren! Honigmann hat darin mit voller Sicherheit durch

dämpfen schon sehr geringe prozentische Mengen beider Anaesthetika genügen könnten, um eine tiefe Narkose herbei zu führen ». « Dieselben », so fährt HONIGMANN fort, « schwanken zwischen 0,11 Volumprozent (V. p. Ct.) Chloroform 0,29 V. p. Ct. Aether einerseits und 0,8 V. p. Ct. Chloroform 4,9 V. p. Ct., Aether andererseits ».

Nicht nur dass durch diese Zahlen absolute Mengen angegeben sind, so zeigen sie doch auch, mit eineinander verglichen, das Verhältniss in welchem die Dampfvolumina von Chloroform und Aether der Luft prozentualiter beigemischt werden müssen, um das Optimum ihrer narkotisirenden Kraft zu erhalten.

In dem einen Grenzfall stehen die Volumprozente von Chloroform und Aether im Verhältniss von 0,11 zu 0,29 oder von 1 : 2,65. Im anderen Falle verhalten sie sich wie 0,8 zu 4,9 oder 1 : 4,87. Es erscheint nun wichtig, zu erfahren, inwieweit unsere untersuchten und schon früher angewandten Narkosengemische den Anforderungen HONIGMANNS im Bezug auf das Verhältniss von Chloroform- und Aethergas entsprechen. Bevor wir aber zu diesen Versuchen und Berechnungen herangehen konnten, mussten wir erst in Erfahrung bringen, wie sich Alkohol und Petroläther verhalten, welche Wirkungen sie als Inhalationsanaesthetikum gebraucht, auf den tierischen Organismus ausüben. Zu diesem Zwecke wurden eine Anzahl Kaninchen an den KIONKA'schen Narkotisirungsapparat gelegt und mit allmählich steigenden Mengen des Narkotikums, welche in gleichmässigen Dosen der Einatmungsluft beigemischt wurden, versucht, eine Narkose zu erzielen. Dabei zeigte es sich, dass weder Alkohol noch Petroläther im Stande sind durch Einatmung eine Narkose hervorzurufen. Obwohl die Tiere zuletzt eine Stunden lang eine Luft einatmeten, die etwa 12,6 % Alkohol beziehungsw. 8 % Petrol-Aether enthielt, zeigte es sich als einziger Effect, dass das Tier nach der Einatmung von Alkoholdämpfen bei vollkommen erhaltener Sensibilität aufgeregte und unsichere Bewegungen machte, kurz den Eindruck hervorrief, als sei es berauscht.

Bei Petroläther war auch dies kaum angedeutet. Aus diesen Thatsachen können wir also den Schluss ziehen, dass der Alkohol und der

sie ohne diesen Zusatz sein würde. Daraus erklärt sich vielleicht auch, dass z. B. beim Billroth'schen Gemisch wie MIKULICZ(1) hervor hebt, es verhältnissmässig lange dauert, ehe eine tiefe Narkose eintritt, dass aber unglückliche Zufälle im Anfang der Narkose vermieden werden.

Bei unseren Berechnungen können wir Alkohol und Petroläther gänzlich ausser Acht lassen. Aus unserer letzten Tabelle ist wohl ersichtlich, wie die quantitative Zusammensetzung der *flüssigen* Narkosengemische nach dem Tropfen beschaffen sei, nicht aber, in welchem Verhältniss die Chloroform- und Aether*dämpfe* bei den einzelnen Mischungen zur Einatmung gelangen. Um sich davon eine Vorstellung zu machen, nahmen wir an, dass ein c.c. flüssiges Narkosengemisch (nach dem Tropfen, war es entsprechend weniger) 1000 c.c. Luft beigemischt werden(2). Wir konnten dann nach der Formel $V = V' \frac{sp.\ G.\ 24000}{m}$ (wobei V Dampfvolumen bedeutet, V' Flüssigkeitsvolumen, sp. G. spec. Gewicht. *m* Molekulargewicht.) ausrechnen, wieviel c.c. Dampf bei 20°C aus der verwendeten Flüssigkeitsmenge werden. In nachstehender Tabelle ist dargestellt, wieviel c.c. gasförmiger Narkotika in einem Liter Luft enthalten seien, s. Tabelle F. 1 und 2.

Legen wir uns nunmehr die Frage vor, welche Narkosengemische den Anforderungen HONIGMANNS entsprechen, mit anderen Worten, welche von ihnen Chloroform und Aether im Verhältniss von 1 : 2,63 bis zu 1 : 4,87 enthalten, so sehen wir bald, dass dies recht wenige sind.

Praktischen Wert hat vorausgesetzt, dass die Tropfenmethode Anwendung findet, nur der zweite Teil von Tabelle E, da wir ja eben bei der Berechnung den Verlust ausschalten müssen, welcher während des Tropfens durch die Verdunstung in die äussere Luft die Narkosengemische erleiden.

Vor dem Tropfen, d. h. also, bevor unbeabsichtigte Veränderungen in der Zusammensetzung eingetreten sind, würde :

1° Das mittlere SCHLEICH'sche Gemisch, das Chloroform und Aether im Verhältniss von 1 : 2,66 enthält.

2° Die Mischung 1. des Chloroformcomités (Chloroform und Aether im Verhältniss von 1 : 3,06).

3° Allenfalls noch die Wiener Mischung mit den Verhältnissen von 1 : 2,29 den Anforderungen HONIGMANN's entsprechen.

(1) Nach HONIGMANN citirt.

(2) Herleitung s. KIONKA, internationales Archiv für Pharmakodynamie und Therapie. Bd. 7, 1900.

TABELLE F^1.

In 1000 c.c. Luft sind enthalten. (In c.c. ausgedrückt.)

NAME	VOR DEM TROPFEN				NACH DEM TROPFEN			
	Petrol-aether	Alkohol	Chloroform	Aether	Petrol-aether	Alkohol	Chloroform	Aether
1. Billroth'sche Mischung		85,564	183,048	46,702		82,463	151,624	35,026
2. Englische Mischung		106,825	152,543	58,377		103,104	126,303	46,468
3. A. C. E. Mischung		72,729	100,676	116,753		66,173	76,270	65,352
4. Schleich'sche Mischung	14,058		64,066	167,792	7,920		55,219	87,322
5. Weigersche Mischung			30,508	210,159			24,101	102,974
6. Wiener Mischung			76,270	175,132			64,066	99,008
7. Mischung I. (Chloroformcomité)			61,616	186,808			49,414	94,338
8. Mischung II. (Chloroformcomité)			101,591	155,517			89,693	77,791
9. Helferich-Katholicky			201,352	77,058			159,861	55,341
10. Französische Mischung		83,564	244,064			80,136	216,911	

TABELLE F^2.

Dasselbe in Procenten ausgedrückt.

NAME	VOR DEM TROPFEN				NACH DEM TROPFEN			
	Petrol-aether	Alkohol	Chloroform	Aether	Petrol-aether	Alkohol	Chloroform	Aether
1. Billroth'sche Mischung		6,60 %	13,9 %	3,55 %		6,47 %	11,94 %	2,77 %
2. Englische Mischung		8,16 %	11,5 %	4,43 %		8,08 %	9,89 %	3,64 %
3. A. C. E. Mischung		5,64 %	7,79 %	9,05 %		5,47 %	6,30 %	5,41 %
4. Schleich'sche Mischung	1,12 %		5,06 %	13,46 %	0,68 %		4,79 %	7,59 %
5. Weigersche Mischung			2,45 %	16,93 %			2,13 %	9,13 %
6. Wiener Mischung			6,09 %	13,99 %			5,05 %	8,51 %
7. Mischung I. (Chloroformcomité)			4,89 %	14,97 %			4,32 %	8,24 %
8. Mischung II. (Chloroformcomité)			8,81 %	13,37 %			7,68 %	6,02 %
9. Helferich-Katholicky			15,75 %	6,02 %			13,16 %	4,55 %
10. Französische Mischung		6,43 %	18,35 %			6,54 %	16,65 %	

Doch kommen wie eben gesagt, bei Anwendung der Tropfenmethode ja nur die Verhältnisse nach dem Tropfen in Betracht. Sehen wir nun diese an, so wurde die Weiger'sche Mischung, welche Chloroform und Aether im Verhältniss von 1 : 4,28 enthält, allenfalls noch die Mischung 2 des Chloroformcomités zu empfehlen sein. Alle anderen Mischungen enthalten das Chloroform und den Aetherdampf in anderen Verhältnissen unter einander gemischt. Deshalb sind Narkosen mit diesen Gemischen teils

schwierig einzuleiten, teils haben sie keinen allzugrossen Vorzug vor den einfachen Narkosen mit Chloroform und Aether.

Zu Mischnarkosen eignet sich also bei Anwendung der Tropfenmethode ein einziges der untersuchten Narkosengemische. Daran liegt es auch, dass die Mischnarkosen die bei ihrem Auftreten so warm begrüsst wurden, jetzt nur noch selten angewandt werden. Und doch haben sie, wie wir gesehen haben, so ausserordentlich grosse Vorzüge vor den einfachen Narkosen, dass es sich wohl verlohnte, auf Grund der neueren Arbeiten weitere Versuche mit ihnen anzustellen, vorausgesetzt, dass richtig dosirte Gemische angewendet werden.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Prof. Dr Kionka, für die Anregung zu dieser Arbeit und für Unterstützung während derselben meinen wärmsten Dank auszusprechen. Auch Herrn Prof. Dr Filehne, Breslau, bin ich für sein Interesse, das er meine Arbeit schenkte, sowie für Ueberlassung der Arbeitsräume des pharmakologischen Instituts Breslau zu Dank verpflichtet.

Jena, 5 Juli 1902.

Travail du Laboratoire des travaux pratiques de physiologie,
Faculté de Médecine de Paris.

Recherches sur les propriétés hémolysante et agglutinante du sérum humain

PAR

MM. Jean CAMUS et P. PAGNIEZ.

Nos recherches ont été orientées dans deux directions; elles ont porté d'une part sur l'action du sérum humain vis-à-vis des globules d'animaux et surtout de ceux du lapin, elles ont porté d'autre part sur l'action du sérum humain vis-à-vis des globules humains.

C'est du travail de MM. L. Camus et Gley sur le sérum d'anguille (publié dans ces mêmes archives en 1898) que découle le nôtre, ils ont été nos devanciers et nos maîtres dans l'étude de ces questions.

Les travaux de Belfanti et Carbone en Italie, de Bordet et Metchnikoff en France, d'Ehrlich et Morgenroth en Allemagne ont établi des données fondamentales sur les hémolysines naturelles ou acquises; nos expériences sont fondées sur ces données.

Nous exposerons tout d'abord uniquement les faits que nous avons observés, renvoyant à la fin les quelques réflexions qu'ils peuvent suggérer.

I. — Action du sérum humain sur les globules de lapin.

Afin d'obtenir des résultats comparables et d'éviter l'influence possible du plasma, nous nous sommes servis presque toujours de globules lavés au préalable dans la solution de chlorure de sodium isotonique.

Le sérum humain agglutine et détruit les globules de lapin *in vitro*. L'agglutination s'effectue très bien à la température du laboratoire, l'hémolyse est favorisée le plus souvent par le concours de l'étuve pendant quelques instants.

Cette hémolyse n'est pas d'ordinaire extrêmement intense et pour obtenir la destruction totale, il faut employer une quantité de sérum supérieure à la quantité de globules. L'action hémolysante est totalement supprimée par le chauffage préalable du sérum à 58° pendant dix minutes. Elle est donc suivant toute vraisemblance attribuable à une substance analogue aux alexines signalée dans le sérum des animaux. Ce premier point acquis, on peut se demander si l'hémolyse est due à l'alexine seule ou si elle est l'effet de l'action combinée de deux substances l'alexine et une sensibilisatrice naturelle, permettant ou favorisant la pénétration de l'hématie du lapin par l'alexine. On sait en effet qu'on peut déceler, mais d'une façon inconstante de semblables sensibilisatrices naturelles dans le sérum de quelques animaux.

L'expérience suivante permet de résoudre cette question : on traite des globules de lapin par un sérum humain chauffé et après 15 à 30 minutes de contact, on reprend ces globules qui sont agglutinés mais nullement détruits ; on les lave dans la solution salée physiologique et on en fait deux parts : l'une reste dans la solution salée, l'autre est mise dans du sérum frais de *lapin*. On porte les deux tubes à l'étuve ; après un séjour de deux heures environ, les globules qui sont dans l'eau salée sont restés intacts, ceux qui sont dans le sérum de lapin ont été partiellement détruits, cette distinction se traduisant par la diffusion de l'hémoglobine.

Les globules traités par le sérum humain chauffé paraissent donc bien avoir été sensibilisés ; cette sensibilisation est toutefois peu intense, puisque la destruction, qui est totale dans le sérum humain frais, n'est que partielle dans le sérum de lapin pour les globules sensibilisés.

Si l'hémolyse des globules de lapin par le sérum humain est le fait de l'action combinée de deux substances : une alexine et une sensibilisatrice naturelle, on peut se demander si, lorsque dans le sérum humain l'hémolyse s'arrête, les deux substances sont également épuisées, en d'autres termes s'il existe une proportionnalité parfaite entre elles.

Nous venons de voir que la quantité de sensibilisatrice semble faible, ne reste-t-il pas de l'alexine libre quand l'hémolyse cesse ?

Cherchant à élucider cette question, nous avons ajouté à un sérum une petite quantité du même sérum chauffé, c'est-à-dire, de la sensibilisatrice, et nous avons comparé l'intensité de l'hémolyse obtenue par ce mélange avec celle que donnait une même quantité de sérum seul. Dans toutes ces expériences que nous retrouverons plus tard d'ailleurs, il n'a jamais été obtenu d'hémolyse plus forte en augmentant la quantité de sensibilisatrice, au contraire dans bien des cas il en est résulté une diminution de l'hémolyse.

Il semble donc que la limite de production de l'hémolyse soit fixée par la quantité d'alexine libre et non par la quantité de sensibilisatrice, celle-ci (à supposer son intervention indispensable pour la pénétration du globule par l'alexine et cette intervention n'est peut-être que favorisante) parait toujours en quantité suffisante pour assurer à l'alexine autant de globules que celle-ci peut en détruire.

Dès lors l'intensité de l'hémolyse par un sérum donné peut nous renseigner sur la quantité d'alexine (1) que contient ce sérum. Cette quantité chez les animaux est peu variable et les propriétés destructives énergiques des sérums artificiellement obtenus par injection de sang paraissent dues uniquement à la sensibilisatrice spéciale apparue.

Cependant Nolff, qui a mesuré cette valeur, a constaté que chez les animaux ainsi immunisés l'alexine subit une augmentation graduelle, mais une augmentation limitée qui ne dépasse pas un niveau relativement peu élevé.

Il était intéressant en utilisant les globules de lapin comme réactif, d'étudier comparativement l'intensité du pouvoir hémolysant de sérums humains provenant d'individus malades. C'est ce qu'ont fait déjà Neisser et Doering. Nous avons fait cette détermination pour 54 sérums en utilisant la technique suivante.

Dans une série de tubes contenant chacun 5 c.c. d'une solution de NaCl à 7 ‰ on verse un nombre progressif de gouttes de sérum (tube N° 1, une goutte, N° 2, deux gouttes, etc.) et dans chacun d'eux une goutte d'émulsion de globules de lapin. Après un séjour à l'étuve de deux heures environ on note après centrifugation avec quelle quantité commence la diffusion de l'hémoglobine et avec quelle quantité la destruction a été totale.

(1) Nous employons ici le mot alexine (complément ou cytase) au singulier sans rien vouloir préjuger toutefois sur l'unité au la pluralité des alexines qui pourraient être contenues dans un même sérum, question encore très discutée comme on le sait puisque Ehrlich admet la pluralité des *compléments*, Metchnikoff la dualité des *cytases* et Bordet l'unité de l'*alexine*.

De ces recherches, dont on trouvera l'exposé dans le tableau ci-dessous, on peut tirer les conclusions suivantes :

Tout d'abord l'hémolyse obtenue est d'intensité variable avec les différents individus ; elle oscille dans des limites qui, avec la technique que nous avons adoptée, sont comprises pour la destruction totale entre 2 et 8 gouttes de sérum.

Le pouvoir hémolysant du sérum persistait toujours même au cours de maladies graves, mortelles.

Les variations observées doivent aussi dépendre dans une certaine mesure de la maladie en cours, puisque nous avons pu chez un même malade relever des différences dans l'intensité du phénomène en faisant des déterminations au cours de la maladie et de la convalescence.

SÉRUM D'INDIVIDUS PARAISSANT NORMAUX.

1. Homme, 35 ans. — 3 gouttes de sérum : hémolyse forte.
4 » » hémolyse très forte sans destruction totale.
2. H., 40 ans. — Névralgie intercostale. 3 : hémolyse forte.
4 : hémolyse très forte sans destruction totale.
3. H., 50 ans. Id. 3 : hémolyse forte.
4 : destruction presque complète.
4. Femme, 37 ans. — Neurasthénie. 3 gouttes de sérum : hémolyse très forte.
4 » » laquage.
5. F., 33 ans. — Neurasthénie. 3 gouttes de sérum : hémolyse forte.
4 » » destruction presque totale.
6. F., 40 ans. — Hystérie. 3 » » hémolyse très faible.
4 » » hémolyse faible.
7. F., 42 ans. — Hystérie. 3 » » hémolyse forte.
4 » » hémolyse forte.

MALADIES INFECTIEUSES AIGUES.

8. F., 70 ans. — Broncho-pneumonie. 5 gouttes de sérum : hémolyse forte.
9. F., 71 ans. — Bronchite généralisée. 4 gouttes de sérum : laquage.
10. F., 31 ans. — Phlegmon péri-néphrétique. 1 goutte de sérum : hémolyse très forte.
2 gouttes de sérum : laquage.
11. H., 33 ans. — Pneumonie grave en cours. 2 gouttes de sérum : hémolyse forte.
3 » » laquage presque complet.
Même malade, 4 jours après défervescence. 3 » » hémolyse faible.
4 » » hémolyse très forte.
12. H., 37 ans. — Pneumonie au début. 4 » » 0
Même, période d'état. 4 » » 0

15. F., 21 ans. — Rhumat. art. aigu	4	gouttes	de sérum :	hémolyse très faible.
16. F., 23 ans. — Erysipèle de la face.	5	»	»	hémolyse faible.
	6	»	»	hémolyse forte.
17. F., 60 ans. — Bronchite aig. Emphysème	2	»	»	hémolyse forte.
	3	»	»	laquage.
18. F., 20 ans. — F. Typhoïde.	5	»	»	hémolyse forte.
	6	»	»	hémolyse très forte.
19. F., 25 ans. — Amygdalite phlegm.	4	»	»	hémolyse moyenne.
20. F., 23 ans. — Rhumat. art. aigu. Endo-péricardite	3	»	»	hémolyse très forte.
	4	»	»	laquage.
Même malade, 15 jours après guérison.	3	»	»	hémolyse moyenne.
	4	»	»	hémolyse forte.
21. H. — F. typhoïde au début.	4	»	»	hémolyse très faible.
22. H., 22 ans. — Myocardite avec endocardite rhumatismale.	6	»	»	hémolyse forte.

TUBERCULOSE PULMONAIRE.

23. H., 30 ans.	2	gouttes	de sérum :	hémolyse faible.
	3	»	»	laquage.
24. H.	3	»	»	laquage.
25. H.	3	»	»	hémolyse très forte.
	4	»	»	laquage.
26. F.	4	»	»	hémolyse très forte presque totale.
27. H.	2	»	»	hémolyse forte.
	3	»	»	laquage.
28. H.	3	»	»	laquage.
29. H.	4	»	»	hémolyse forte.
30. F.	3	»	»	hémolyse faible.
	5	»	»	laquage.
31. F.	3	»	»	hémolyse très forte.
	4	»	»	laquage.
32. F.	2	»	»	hémolyse très forte.
	3	»	»	laquage.

ASYSTOLIE. — URÉMIE.

33. H., 35 ans. — Asystolie.	3	gouttes	de sérum :	laquage.
34. F., 50 ans. — Urémie.	4	»	»	hémolyse forte.
35. H., 59 ans. — Urémie.	3	»	»	laquage.
36. H., 61 ans. — Urémie.	3	»	»	laquage.
37. H. — Néphrite chronique.	4	»	»	hémolyse forte.
38. F., 16 ans. — Etat de mal épileptique (mort)	1	»	»	hémolyse très forte.
	2	»	»	laquage.
39. H. — Urémie légère.	4	»	»	hémolyse faible.
40. H. — Néphrite chron. Urémie. Bronchite et emphysème.	3	»	»	hémolyse forte.

41. H. — Néphrite chronique.	3 gouttes de sérum	:	hémolyse moyenne.
42. H. — Coma urémique.	3 »	»	hémolyse moyenne.
43. F. — Néphrite chron. Dyspnée urémique.	2 »	»	laquage.
2 jours plus tard.	2 »	»	très forte hémolyse, presque totale.
44. F., 72 ans. — Asystolie.	4 »	»	hémolyse très faible.
45. — Néphrite chronique.	3 »	»	hémolyse très forte.

MALADIES DIVERSES.

46. H., 33 ans. — Hémiplégie syphilitique.	4 gouttes de sérum	:	hémolyse très faible.
47. H., 45 ans. — Tabes. Syphilis ancienne.	3 »	»	hémolyse forte.
48. F., 25 ans. — F. typh. ou péritonite tub.	3 »	»	laquage.
49. F. — Maladie de Hanot.	3 »	»	laquage.
50. F. — Hémorr. cérébrale.	3 »	»	hémolyse faible.
	5 »	»	hémolyse très forte.
51. F., 62 ans. — Rétrécist et insuf. mitrale.	4 »	»	laquage.
52. F., 71 ans. — Congestion pulm. bénigne.	4 »	»	laquage.
53. H. — Anémie pernicieuse progressive.	6-7-8 »	»	hémolyse très minime.
54. F. — Leucémie.	»	»	hémolyse moyenne.

Quelles sont les causes de ces variations dans l'intensité du pouvoir hémolysant du sérum? Il était naturel de les chercher dans les modifications quantitatives ou qualitatives des leucocytes, puisque tous les auteurs sont d'accord pour faire jouer à ces éléments cellulaires un rôle fondamental, peut-être même exclusif, dans la production de la ou des alexines.

Nous avons pour cela recherché chez 14 malades le degré du pouvoir hémolysant du sérum d'une part, d'autre part la quantité des leucocytes et leurs variétés, en ayant soin de faire ces déterminations en même temps, c'est-à-dire de prélever le sérum aussitôt après l'examen du sang. Voici les résultats que nous avons obtenus et qu'on peut répartir en quatre groupes.

1° Sérums qui ont donné une hémolyse très forte.

	Leucocytes	Polynucléaires neutrophiles	Eosinophiles	Mononucléaires non granuleux
1. H. — Purpura.	8,800	70 %		29 %
2. F. — Pyélo-Néphrite.	12,000	70		30
3. H. — Saturnisme.	5,600	64,7	5.5	29,5
4. F. — Cancer du sein.	8,000	69,2	8	22,8
5. F. — Chlorose.	6,000	68,5	1	29,9
6. F. — Chlorose.	6,000	60	3,1	30,8

2° Sérums qui ont donné une hémolyse moyenne.

7. H. — Purpura.	5,200	67	2	30,9
8. F. — Chlorose.	4,000	64	2,4	33,4

4° Sérums qui donnèrent également une hémolyse faible.

	Leucocytes	Polynucléaires neutrophiles	Eosinophiles	Mononucléaires non granuleux
12. H. — Pneumonie.	14,200	77,5	0,3	22
13. H. — Pneumonie.	16,800	82,8	0	17,1
14. F. — Erysipèle.	13,800	85		14

Dans les onze premiers cas il y a parallélisme net entre l'intensité de l'hémolyse obtenue et le nombre des leucocytes. Les sérums les moins hémolysants sont ceux qui proviennent de sangs pauvres en leucocytes et inversément. De plus, dans tous ces cas, l'équilibre leucocytaire oscille dans les limites qui peuvent être considérées comme normales.

Dans les trois derniers, par contre la leucocytose ne s'accompagne pas d'augmentation du pouvoir hémolysant, mais il faut remarquer que cette leucocytose, principalement dans les deux derniers cas, porte surtout sur les polynucléaires. Malgré tout, l'interprétation de ces trois cas reste délicate, le nombre absolu sinon relatif des mononucléaires étant cependant augmenté; l'explication se trouve peut-être dans la fièvre élevée que présentaient les malades au moment de l'examen.

De l'ensemble de ces faits, il semble donc qu'on puisse conclure à une relation entre le nombre des leucocytes, plus particulièrement des mononucléaires et l'intensité de l'action hémolysante ce qui serait conforme à la théorie de M. Metchnikoff sur l'origine de la macrocytase aux dépens des mononucléaires.

Action hémolysante des liquides de pleurésie et d'ascite.

La propriété hémolysante pour les globules du lapin se retrouve dans les exsudats pathologiques avec le même caractère fondamental d'être supprimée par le chauffage à 58°, ce qui indique la présence d'alexine dans ces sérosités.

Les recherches que nous avons pu faire et qui ont porté sur 20 liquides pleuraux provenant de 15 malades, et sur 8 liquides d'ascite provenant de 5 malades, nous ont révélé une grande variabilité dans l'intensité du pouvoir hémolysant. Celui-ci est non seulement très différent d'un individu à un autre, mais encore pour un même épanchement examiné à plusieurs reprises, la quantité d'alexine semblant augmenter quand l'épanchement vieillit.

Alors que avec la technique que nous avons suivie certains liquides donnent une hémolyse totale avec 2 gouttes, d'autres ne produisent qu'une faible diffusion d'hémoglobine avec 8 ou 10 gouttes.

Il ne parait pas y avoir de relation entre l'intensité de l'hémolyse

produite et la nature du processus morbide en cours, c'est du moins ce qui ressort de l'étude que nous avons faite dans sept pleurésies tuberculeuses ou simplement suspectes, trois hydrothorax chez des cardiaques ou des brigthiques, quatre pleurésies cancéreuses.

ACTION ANTI-HÉMOLYSANTE DU SÉRUM HUMAIN.

Lorsque on ajoute à un sérum une certaine quantité du même sérum chauffé ou même d'un autre sérum chauffé et qu'on étudie ensuite l'intensité de l'hémolyse produite par ce mélange, on constate que celle-ci est moins forte que l'hémolyse obtenue avec le sérum frais seul. Ce fait a été décrit par NEISSER et DOERING, par PAUL-THÉODOR MÜLLER, par nous-mêmes; il avait déjà été vu avec le sérum d'anguille par MM. L. CAMUS et GLEY dans des recherches restées inédites jusqu'à la publication des nôtres.

Voici comment nous avons opéré : après avoir déterminé pour un sérum la quantité d'alexine qu'il contient, nous mélangeons la dose reconnue utile (6 gouttes par ex.) avec une quantité supérieure du même sérum chauffé préalablement à 58° et nous laissons ce mélange à la température du laboratoire pendant 4 à 5 heures (le séjour à l'étuve ne nous a pas paru rendre le phénomène plus apparent) au bout de ce temps on dilue le mélange dans 5 c.c. de solution chlorurée sodique, on ajoute des globules de lapin et on porte à l'étuve. La suite des opérations, centrifugation, etc., reste la même que d'habitude.

En même temps et comme témoin indispensable on fait un autre mélange de sérum et d'eau salée à 9,1 ‰ dans les mêmes proportions, l'eau salée remplaçant ici le sérum chauffé. Les deux tubes (sérum + sérum chauffé; sérum + eau salée) restent exposés pendant le même temps à la même température, à la même lumière, etc. C'est la comparaison entre l'hémolyse dans ces deux tubes après séjour à l'étuve et centrifugation qui nous montre l'action anti-hémolysante très nette du sérum chauffé.

Tandis que dans le tube témoin le sérum a conservé toute son action hémolysante, dans le tube où a été ajouté le sérum chauffé, l'hémolyse est beaucoup moins forte, quelquefois nulle. Le témoin montre qu'il ne s'agit pas d'une action due à un relèvement de l'isotomie ou à un vieillissement prématuré de l'alexine, mais bien d'une action anti-hémolysante vraie. On pourrait se demander si cette anti-hémolysine n'est pas l'alexine elle-même transformée par le chauffage, le fait qu'un sérum contenant beaucoup d'alexine peut contenir peu ou beaucoup d'anti-hémolysine fait tomber cette hypothèse.

Cette propiété anti-hémolysante du sérum humain nous a semblé

constante, mais d'intensité très variable suivant les différents individus, comme on le verra par les expériences ci-dessus où l'on a quelquefois dans une série de tubes additionné un même sérum de quantités égales de plusieurs sérums chauffés pour permettre des comparaisons précises.

Expérience I.

Sérum de tuberculeux.

Tube témoin. — 8 gouttes de sérum + 8 gouttes d'eau salée : laquage complet.

Anti-hémol. — 8 g. de sérum + 8 g. du même chauffé : hémolyse faible.

8 g. » + 8 g. sérum chauffé d'un brightique : hémolyse moyenne.

Diminution très nette de l'hémolyse.

Expérience II.

Sérum de brightique.

Tube témoin. — 4 g. de sérum + 8 g. d'eau salée : hémolyse forte.

Anti-hémol. — 4 g. » + 8 g. du même chauffé : o.

4 g. » + 8 g. de sérum chauffé d'une hystérique : o.

Disparition complète de l'hémolyse.

Expérience III.

Sérum d'une ictérique. Maladie de Hanot.

Tube témoin. — 3 g. de sérum + 8 g. d'eau salée : hémolyse franche.

Anti-hémol. — 3 g. » + 8 g. du même chauffé : o.

Disparition de l'hémolyse.

Expérience IV.

Sérum de femme atteinte de néphrite chronique.

Tube témoin. — 3 g. de sérum + 10 g. d'eau salée : laquage.

Anti-hémol. — 3 g. » + 10 g. du même chauffé : hémolyse très forte.

3 g. » + 10 g. sérum chauffé d'asystolique : hémolyse très forte.

3 g. » + 10 g. » » d'une hystérique : o.

Ici la différence d'intensité d'action de différents sérums est des plus nettes; la suppression de l'hémolyse est totale avec l'un et non avec les deux autres.

Expérience V.

Sérum d'une emphysémateuse avec bronchite chronique.

Tube témoin. — 5 g. de sérum + 8 g. d'eau salée : laquage.

5 g. » + 8 g. du même chauffé : hémolyse moyenne.

Diminution de l'hémolyse.

Expérience VI.

Sérum de tuberculeux.

Tube témoin. — 6 g. de sérum + 9 g. d'eau salée : hémolyse forte.

6 g. » + 9 g. de sérum chauffé d'une chlorotique : o.

Disparition de l'hémolyse.

Expérience VII.

Cette expérience a été faite en employant des globules de lapin sensibilisés au préalable par du sérum chauffé de cobaye ayant reçu des injections de sang de lapin.

Sérum de néphrite chronique.

Tube témoin. — 1 g. de sérum + 8 g. d'eau salée : hémolyse totale en 5 min. à l'étuve.
Anti-hémol. — 1 g. » + 8 g. de sérum chauffé d'une hystérique : o.

Les globules sensibilisés ont été dans cette expérience ajoutés directement au mélange sans dilution préalable dans 5 c.c. d'eau salée à 7 °/oo.

II. — Action du sérum humain sur les globules humains.

Les sérums animaux sont normalement dépourvus d'action sur les globules d'individus de la même espèce. C'est là une loi qui ressort de toutes les expériences accumulées dans ces dernières années sur les agglutinines et les hémolysines naturelles et artificielles.

En injectant à des animaux (des chèvres dans les expériences d'EHRLICH et MORGENROTH) du sang préalablement altéré provenant de sujets de la même espèce, on est arrivé à produire d'une façon inconstante des *iso-agglutinines* et des *iso-lysines* douées toutefois d'une faible activité.

Par contre, le sérum humain peut devenir dans certains cas nettement iso-agglutinant ou iso-lysinant; des globules humains peuvent être agglutinés ou détruits par le sérum d'autres individus.

Comme ces deux propriétés anormales du sérum peuvent exister isolément, qu'elles diffèrent par leur mode de manifestation, nous les étudierons séparément.

PROPRIÉTÉ AGGLUTINANTE.

Cette propriété du sérum a été signalée et étudiée par LANDSTEINER dans quelques maladies graves, par DONATH dans la chlorose, par ASCOLI, par LO MONACO et PANICHI dans le paludisme, enfin par nous-mêmes dans de nombreuses affections, la tuberculose en particulier.

On sait en quoi consiste l'agglutination des globules; absolument analogue à l'agglutination des microbes, ce phénomène est caractérisé par l'agglomération en amas sous l'influence d'un sérum déterminé de globules en suspension homogène dans un liquide comme la solution salée isotonique ou leur propre sérum. Normale d'une espèce déterminée à une autre espèce déterminée, cette propriété du sérum peut encore *apparaître* à la suite d'injection à un animal du sang d'un animal d'une autre espèce.

Des globules humains préalablement lavés et placés dans leur propre sérum restent isolés et gagnent lentement le fond du liquide d'où une simple secousse suffit à les remettre en suspension. Placés dans un autre sérum, plus exactement dans le sérum d'un malade, ces globules peuvent

être inattaqués et rester isolés comme dans leur propre sérum, mais ils peuvent aussi être agglutinés et cette propriété du sérum est d'après nos recherches loin d'être rare chez les malades.

Pour déterminer l'existence de la propriété agglutinante, nous avons utilisé la technique suivante : employant toujours des globules lavés dans la solution salée isotonique, on met en présence dans un verre de montre 2 à 3 parties de sérum pour 1 de globules et on imprime au verre de montre quelques mouvements qui ont pour but de favoriser l'agglutination en faisant rouler les globules les uns sur les autres. Si le sérum n'est pas agglutinant, les globules gagnent lentement les couches inférieures du liquide et restent isolés les uns des autres comme le microscope permet de le vérifier. Si le sérum est agglutinant on voit bientôt naitre sous les yeux de petits amas qui donnent alors au mélange l'aspect d'une émulsion de brique pilée.

Suivant l'intensité du pouvoir agglutinant, le phénomène peut se borner à cette production de petits amas constitués chacun par la réunion de nombreux globules ou aboutir à la formation d'une pellicule par augmentation progressive de volume des grains primitifs qui finissent par se fusionner. De même variera avec l'intensité, la rapidité de production de l'agglutination qui quelquefois est presque instantanée, dans d'autres cas plus lente et s'effectuant seulement en 10 à 15 minutes. D'une façon générale, un sérum qui dans ce laps de temps n'a pas donné d'agglutination, reste inactif par la suite. L'emploi du microscope, utile pour les cas douteux, est superflu lorsque l'agglutination est nettement positive ou nettement négative ce qu'avec un peu d'habitude il est très facile de distinguer à l'œil nu, l'aspect des globules restés libres et regardés par transparence étant différent de celui des globules même faiblement agglutinés.

L'agglutinine qui agit dans ces cas résiste, comme les agglutinines en général, à la chaleur de 58°.

De même encore que les agglutinines globulaires, cette substance ne conserve son pouvoir que dans des dilutions peu étendues et celui-ci disparaît suivant l'intensité avec des dilutions du 1/5 au 1/10 ou plus quelquefois.

Ce phénomène est-il dû à une agglutinine spécifique, à une substance agissant seulement sur les globules humains? Pour essayer de résoudre cette question, nous avons cherché si cette agglutinine était différente de celle qui donne au sérum humain sa propriété normale d'agglutiner les globules du lapin. Nous avons essayé plusieurs fois de saturer un sérum

par des globules de lapin, puis de le faire agir ensuite sur des globules humains. Toujours l'agglutination des globules humains s'est faite aussi bien qu'en employant le même sérum frais.

Nous citerons ici deux de ces expériences.

Expérience I.

Femme, 84 ans. — Artério-sclérose. Myocardite chronique.

Sérum faiblement agglutinant pour les globules humains normaux : une dilution d'une goutte de sérum pour 6 gouttes de solution salée n'est plus agglutinante. La dilution d'une goutte pour 3 l'est nettement pour les globules humains; elle amène la formation d'une pellicule avec les globules du lapin.

On fait une dilution de 2 gouttes de sérum pour 6 gouttes d'eau salée. On sature deux fois cette dilution avec des globules de lapin et après une deuxième centrifugation on essaie une goutte sur des globules de lapin : aucune agglutination ne se manifeste; le pouvoir agglutinant pour le lapin est donc épuisé.

On essaie une goutte sur des globules humains, l'agglutination se fait dans le même temps et avec la même intensité que dans un mélange témoin.

Expérience II.

Homme, 30 ans. — Sérum très agglutinant pour les globules humains.

On sature le sérum pur par des globules de lapin jusqu'à épuisement. On fait une dilution au 10me de ce sérum épuisé; on fait agir une goutte de cette dilution sur des globules humains : l'agglutination se fait aussi vite et aussi bien que dans un mélange témoin.

L'expérience inverse nous a donné les mêmes résultats négatifs : le sérum laissé pendant douze heures au contact d'un excès de globules humains était aussi actif vis-à-vis des globules du lapin que l'échantillon qui nous servait de témoin.

Il semble donc résulter de ces expériences que l'agglutination des globules humains par un sérum est due à une substance indépendante et différente d'autres agglutinines pouvant exister dans ce même sérum (de l'agglutinine qui agit sur les globules du lapin dans l'espèce). Cependant nous avons d'autre part observé un parallélisme très net entre les propriétés agglutinantes d'un même sérum pour les globules humains d'un côté, pour les globules du lapin de l'autre.

Nous prenons deux sérums, l'un très agglutinant pour l'homme, l'autre non agglutinant et nous cherchons la limite de dilution capable d'agglutiner encore les globules du lapin. Tandisque celui qui est agglutinant pour l'homme, est encore actif pour le lapin même dilué au 1/30, celui qui est sans action sur les globules humains perd toute propriété agglutinante pour le lapin avec une dilution au 1/8.

Dans certains cas, tout au moins, il y aurait donc une relation entre ces deux propriétés agglutinantes : ce n'est pas la même agglutinine qui

agit, ce ne sont peut-être pas deux agglutinines entièrement et absolument distinctes; en tout cas il y aurait parallélisme entre leurs quantités respectives.

Nous avons examiné au point de vue de l'action exercée sur les globules humains normaux le sérum de 105 malades d'hôpital que nous avons classés ci-dessous.

Action des sérums humains sur les globules humains normaux au point de vue de l'agglutination.

A) *Sérums humains ayant agglutiné les globules humains normaux.*

1. Sérum de femme, atteinte de bronchite chronique et d'emphysème : agglutination.
2. Sérum de femme, 30 ans, atteinte de tuberculose pulmonaire : agglutination.
3. Sérum de femme, 21 ans, atteinte de fièvre typhoïde : agglutination.
4. Sérum de femme, 72 ans, atteinte d'apoplexie pulmonaire : agglutination.
5. Sérum d'homme, 30 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
6. Sérum d'homme, 40 ans, atteint de congestion pulmonaire grippale. Sommets suspects : agglutination.
7. Sérum d'homme, 31 ans, atteint de grippe, tuberculose suspecte, syphilis : agglutination.
8. Sérum de femme, 62 ans, atteinte de broncho-pneumonie : agglutinaton.
9. Sérum de femme, 41 ans, atteinte d'asystolie : agglutination.
10. Sérum d'homme, 35 ans, atteint de pneumonie caséeuse : agglutination.
11. Sérum d'homme, 40 ans, atteint de méningite purulente de la convexité : agglutination.
12. Sérum d'homme, 39 ans, atteint d'ictère à tendance vers l'ictère grave : agglutination.
13. Sérum d'homme, atteint d'hémoglobinurie paroxystique essentielle : agglutination.
14. Sérum d'homme, 31 ans, atteint de phlegmon perinéphritique : agglutination.
15. Sérum d'homme, 60 ans, atteint d'urémie : agglutination.
16. Sérum de femme, 41 ans, atteinte de lumbago : agglutination.
17. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
18. Sérum de femme, 65 ans, atteinte de bronchite généralisée : agglutination.
19. Sérum de femme, 71 ans, atteinte de tumeur primitive de la rate (sans modification du sang) : agglutination.
20. Sérum d'homme, 34 ans, atteint d'hémiplégie syphilitique : agglutination.
21. Sérum d'homme, 51 ans, atteint de syphilis datant de 7 ans : agglutination.
22. Sérum d'homme, 46 ans, atteint de bronchite et d'emphysème, néphrite chronique : agglutination.

30. Sérum de femme, 56 ans, atteinte de néphrite, syphilis ancienne : agglutination.
31. Sérum de femme, 21 ans, atteinte de rhumatisme articulaire aigu : agglutination.
32. Sérum d'homme, 20 ans, atteint de fièvre typhoïde : agglutination.
33. Sérum de femme, atteinte de phlegmon de l'amygdale : agglutination.
34. Sérum d'homme, 33 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
35. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
36. Sérum de femme, atteinte de fièvre typhoïde : agglutination.
37. Sérum d'homme, 30 ans, atteint de fièvre typhoïde : agglutination.
38. Sérum d'homme, 28 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
39. Sérum de femme, atteinte de tuberculose pulmonaire : agglutination.
40. Sérum de femme, atteinte de cancer de l'utérus : agglutination.
41. Sérum d'homme, 34 ans, atteint de méningite tuberculeuse : agglutination.
42. Sérum de femme, atteinte d'hémorrhagie cérébrale : agglutination.
43. Sérum d'homme, atteint de pneumonie : agglutination.
44. Sérum d'homme, atteint d'insolation : agglutination.
45. Sérum d'homme, 29 ans, atteint de tuberculose aiguë : agglutination.
46. Sérum de femme, 16 ans, atteinte de bronchite aiguë suspecte : agglutination.
47. Sérum d'homme, 51 ans, atteint de névralgie intercostale : agglutination.
48. Sérum de femme, atteinte de cancer de l'utérus : agglutination.
49. Sérum d'homme, 27 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
50. Sérum d'homme, 47 ans, paludéen ancien, hématurie : agglutination.
51. Sérum d'homme, 41 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
52. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
53. Sérum de femme, 22 ans, atteinte de chloro-anémie, tuberculose probable : agglutin.
54. Sérum de femme, 22 ans, atteinte de tuberculose pulmonaire : agglutination.
55. Sérum de femme, atteinte de tuberculose pulmonaire : agglutination.
56. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
57. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : agglutination.
58. Sérum d'homme, atteint de rhumatisme subaigu : agglutination.
59. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire fibreuse : agglutination.
60. Sérum d'homme, 50 ans, atteint de tuberculose fibreuse, néphrite chronique, urémie : agglutination.
61. Sérum de femme, 32 ans, atteinte de grippe : agglutination.
62. Sérum de femme, 42 ans, atteinte de péricardite, anévrysme de l'aorte : agglutination.
63. Sérum de femme, 23 ans, atteinte d'induration des sommets, asystolie : agglutination.
64. Sérum d'homme, atteint de pneumonie : agglutination.

B) *Sérums humains n'ayant pas agglutiné les globules humains normaux :*

1. Sérum de femme, 66 ans, atteinte de rétrécissement mitral et de cystite : pas d'agglutination.
2. Sérum de femme, 30 ans, atteinte de pneumonie, syphilis : pas d'agglutination.
3. Sérum de femme, atteinte de cancer du sein : pas d'agglutination.
4. Sérum de femme, 16 ans, état de mal épileptique : pas d'agglutination.
5. Sérum de femme, 82 ans, angio-sclérose, purpura chronique : pas d'aggluttination.
6. Sérum d'homme, atteint de pneumonie : pas d'agglutination.

7. Sérum d'homme, atteint d'artério-sclérose, alcoolisme : pas d'agglutination.
8. Sérum d'homme, 20 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : pas d'agglutination.
9. Sérum d'homme, atteint d'urémie légère : pas d'agglutination.
10. Sérum d'homme, 36 ans, atteint de néphrite chronique : pas d'agglutination.
11. Sérum d'homme, atteint de néphrite chronique : pas d'agglutination.
12. Sérum d'homme, atteint de néphrite chronique : pas d'agglutination.
13. Sérum d'homme, 36 ans, atteint de diabète, d'urémie. (Mort) : pas d'agglutination.
14. Sérum de femme, 75 ans, atteinte de sclérose rénale, de dyspnée urémique : pas d'agglutination.
15. Sérum de femme, 72 ans, atteinte d'asystolie et d'anasarque : pas d'agglutination.
16. Sérum de femme, atteinte d'ictère chronique maladie de Hanot : pas d'agglutination.
17. Sérum de femme, 16 ans, atteinte de chlorose : pas d'agglutination.
18. Sérum d'homme, 35 ans, atteint de névralgie intercostale : pas d'agglutination.
19. Sérum d'homme, 33 ans, atteint de pneumonie : pas d'agglutination.
20. Sérum d'homme, atteint de congestion des bases et du sommet : pas d'agglutination.
21 Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : pas d'agglutination.
22. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : pas d'agglutination.
23. Sérum d'homme (individu normal) : pas d'agglutination.
24. Sérum d'homme, 18 ans, atteint de pleurésie et de tuberculose : pas d'agglutination.
25. Sérum d'homme, atteint d'urémie : pas d'agglutination.
26. Sérum de femme, atteinte de grippe : pas d'agglutination.
27. Sérum d'homme, 30 ans, atteint de pneumonie : pas d'agglutination.
28. Sérum d'homme, 60 ans, atteint d'artério sclérose : pas d'agglutination.
29. Sérum d'homme, 39 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : pas d'agglutination.
30. Sérum d'homme, 17 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : pas d'agglutination.
31. Sérum d'homme, 48 ans, atteinte d'anévrysme de l'aorte : pas d'agglutination.
32. Sérum de femme, 22 ans, atteinte de fièvre typhoïde (n'agglutinant pas encore le bacille d'Eberth) : pas d'agglutination.
33. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : pas d'agglutination.
34. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : pas d'agglutination.
35. Sérum d'homme, atteint de leucémie lymphatique : pas d'agglutination.
36. Sérum d'homme, atteint d'insuffisance mitrale : pas d'agglutination.
37. Sérum d'homme, atteint de tuberculose pulmonaire : pas d'agglutination.
38. Sérum de femme, atteinte de néphrite chronique, urémie : pas d'agglutination.
39. Sérum d'homme normal : pas d'agglutination.
40. Sérum de femme, atteinte de chlorose : pas d'agglutination.
41. Sérum de femme, 51 ans, atteinte de névropathie : pas d'agglutination.

D'après notre statistique la propriété d'un sérum d'agglutiner les globules lavés d'un sujet normal n'est pas rare, puisque nous l'avons rencontrée chez 60,9 % des 105 malades dont nous avons examiné le sérum.

Nous ne l'avons pas rencontrée chez les individus normaux, mais nous ne voulons pas en conclure qu'elle ne puisse exister chez eux. Ascoli dit d'ailleurs avoir observé le fait, de même Pace. Cette propriété agglutinante

très spéciale ne semble guère influencée par l'âge; sur douze malades âgés de plus de 60 ans, nous la trouvons dans la proportion de 7 contre 5, qui ne diffère pas de celle relevée pour les individus plus jeunes.

D'après nos constatations, il n'y a pas de maladie où elle soit absolument constante, ainsi elle se rencontre dans la chlorose (DONATH), elle y peut aussi faire défaut comme nous l'avons constaté, de même dans la fièvre typhoïde où elle existait dans trois de nos cas et manquait dans trois autres. Dans la tuberculose on la relève fréquente, puisqu'elle existe dans 71,8 % des cas chez 32 tuberculeux avérés et dans 5 sur 6 chez des sujets suspects de tuberculose, alors que chez les non tuberculeux *cliniquement* la proportion est seulement de 53,9 %.

Les auteurs italiens ont insisté sur la fréquence de la propriété agglutinante dans le paludisme. Nous avons déjà cité les recherches de LO MONACO et PANICHI. GRIXONI, qui a examiné le sang de 130 malades, considère la propriété agglutinante comme presque exclusivement limitée au sang des paludéens. Ces résultats doivent probablement tenir aux conditions du milieu hospitalier dans lesquelles ces observations ont été faites.

RÔLE JOUÉ PAR LES GLOBULES DANS LE PHÉNOMÈNE DE L'AGGLUTINATION.

Le sérum d'un malade peut agglutiner énergiquement les globules d'un individu normal et être sans aucune action sur les globules d'un autre malade. C'est là un fait que nous avons constaté bien des fois. Une question se pose aussitôt : un sérum, agglutinant les globules normaux, est-il capable d'agir sur les globules d'un individu ayant lui-même un sérum agglutinant. Sur huit expériences que nous avons faites avec des sérums et des globules réunissant ces conditions, six fois le résultat a été négatif, deux fois positif, le sérum agglutinant les globules.

Ces réactions sont évidemment régies par des causes qui nous échappent.

Deux sérums, provenant de deux tuberculeux cavitaires, agglutinant tous deux énergiquement les globules normaux sont essayés sur les globules de quatre tuberculeux que nous désignerons par les lettres A. B. C. D. Ces deux sérums se comportent exactement de même : ils agglutinent les globules de A et C, sont sans action sur ceux de B et D.

Pourquoi ces différences entre les sérums et les globules de malades atteints de mêmes lésions?

Malgré de nombreuses recherches, il nous a été impossible de percer cette obscurité et d'établir une relation entre telle manière d'être du sérum

ou des globules et tel ou tel état (fièvre, amaigrissement, hémorrhagies, etc.). Il ne semble pas non plus exister de rapport entre la propriété agglutinante et la composition du sang. Un individu peut avoir un sérum très agglutinant, un nombre de globules rouges et blancs normal et un équilibre leucocytaire parfait.

On peut donc simplement dire, pour le moment, que les individus malades se comportent au point de vue du mode de réaction de leur sérum sur leurs globules comme les individus d'une espèce animale vis-à-vis des individus d'une autre espèce.

Ajoutons, en terminant ce chapitre, que nous avons inutilement cherché (dans un petit nombre de cas il est vrai) en mélangeant des sérums *la propriété précipitante,* fait qui n'a pas lieu de surprendre celle-ci étant jusqu'à présent considérée comme propre au sérum des animaux artificiellement préparés par des injections préalables de sérum.

Action iso-lysinante du sérum humain.

Le sérum de malades, agissant *in vitro* sur les globules d'un autre individu, peut, dans certains cas, amener la destruction des hématies, être hémolysant, iso-lysinant.

Les faits de ce genre, publiés jusqu'à présent, sont encore peu nombreux. Déjà en 1892, Maragliano a signalé que le sérum de quelques malades, des chlorotiques en particulier, pouvait être globulicide et Ascoli a observé l'hémolyse des globules normaux avec le sérum d'un typhique.

Nous-mêmes avons publié plusieurs cas de sérums humains isolysinants. Nos recherches dans cette voie ont aujourd'hui porté sur 30 sérums et sur 14 liquides pathologiques, 9 pleurésies, 5 ascites.

Notre technique a toujours été la même : emploi exclusif de globules préalablement lavés dans la solution salée physiologique. Séjour à l'étuve pendant une à deux heures du mélange sérum et globules. Examen de contrôle fait avec un tube témoin contenant un mélange fait dans les mêmes proportions, mais dont le sérum avait été au préalable chauffé pendant 15 minutes à 58°.

Voici d'abord l'exposé de nos expériences :

1. Homme. — Tétanos.

Sérum : 1 c.c.

Globules normaux : 1 goutte.

Séjour à l'étuve : 1 heure. — Hémolyse totale.

Même expérience en employant les globules d'un autre individu normal. Même

Sauf indications contraires, toutes les expériences ont été faites en utilisant les mêmes proportions et dans les mêmes conditions; nous jugeons inutile de donner pour chacune le protocole.

2. Homme. — Œdème aigu du poumon. Mort avec hémoglobinurie.

Hémolyse presque totale en une heure d'étuve.

Aucune hémolyse avec le sérum chauffé à 58°.

3. Femme. — Anémie, lymphadénome.

Très forte hémolyse. Avec les globules d'un autre individu normal, hémolyse moins forte; aucune hémolyse par le sérum chauffé.

4. Homme. — Cirrhose hépatique.

Sérum,	8 gouttes.
Solution de NaCl à 7 °/₀₀,	10 gouttes.
Globules normaux,	1 goutte.

Très forte hémolyse. Même expérience avec les globules d'un autre individu normal : hémolyse moins forte.

Pas d'hémolyse par le sérum chauffé.

5. Homme. — Pleurésie hémorragique probablement tuberculeuse.

Forte hémolyse. Même résultat avec les globules d'un autre individu normal.

Pas d'hémolyse par le sérum chauffé.

6. Homme. — Paralysie générale.

Aucune hémolyse après deux heures d'étuve.

7. Femme. — Eclampsie puerpérale.

Aucune hémolyse après deux heures d'étuve.

8. Femme. — Cancer du foie secondaire à un cancer de l'estomac.

Forte hémolyse.

Rien avec le sérum chauffé.

9. Homme. — Hémophilie.

Aucune hémolyse en une heure d'étuve.

10. Homme. — Cancer de l'estomac.

Forte hémolyse en une heure d'étuve.

Pas d'hémolyse par le sérum chauffé.

11. Homme normal.

Aucune hémolyse en deux heures d'étuve.

12. Homme. — Pneumonie, peut être caséeuse (l'autopsie n'a pu être faite).

Très forte hémolyse en une heure d'étuve.

Aucune hémolyse par le sérum chauffé.

Avec les globules d'un autre individu normal, mêmes résultats.

13. Femme. — Fièvre typhoïde.

Hémolyse légère en une heure d'étuve.
Aucune hémolyse par le sérum chauffé.
17. Femme. — Chlorose.
Hémolyse totale.
Rien avec le sérum chauffé.
18. Femme. — Chlorose.
Aucune hémolyse.
19. Femme. — Grossesse, albuminurie.
Aucune hémolyse.
20. Femme. — Chlorose.
Hémolyse totale en une heure d'étuve.
Aucune hémolyse par le sérum chauffé.
21. Homme. — Saturnin.
Aucune hémolyse.
22. Femme. — Cancer du sein.
Aucune hémolyse.
23. Homme. — Pneumonie ; quatre jours après la défervescence, hémolyse légère.
Aucune hémolyse par le sérum chauffé.
24. Femme. — Chlorose.
Aucune hémolyse.
25. Homme. — Purpura.
Hémolyse totale en une heure d'étuve.
Aucune hémolyse par le sérum chauffé.
26. Homme. — Saturnisme.
Aucune hémolyse.
27. Femme. — Néphrite.
Aucune hémolyse.
28. Homme. — Pneumonie.
Hémolyse très légère.
Aucune hémolyse par le sérum chauffé.
29. Homme. — Gigantisme, tuberculose, glycosurie.
Aucune hémolyse.
30. Homme. — Splénomégalie primitive.
Aucune hémolyse.

Le sérum du N° 20 a été réexaminé un mois plus tard, le sérum du N° 25 après un intervalle de 15 jours, les résultats ont été les mêmes : ces deux sérums étaient encore hémolysants pour les globules normaux. La propriété hémolysante vis-à-vis des globules normaux peut encore se rencontrer dans certains exsudats pathologiques, liquides de pleurésie ou d'ascite.

Liquides de pleurésie.

1. Pleurésie hémorrhagique probablement tuberculeuse.
Liquide pleural 1. c.c.
Globules normaux 1 goutte.
Hémolyse totale en une heure d'étuve.
Même expérience avec le liquide chauffé à 58° : résultat négatif.

2. Pleurésie hémorrhagique : cancer du poumon secondaire à un cancer du sein.
Aucune action sur les globules d'un individu normal.
3. Pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse.
Hémolyse légère.
4. Pleurésie séro-fibrineuse, cancer du sein récidivé.
Aucune action sur les globules normaux.
5. Liquide séro-fibrineux : hydrothorax chez une cardiaque.
Très légère hémolyse.
6. Pleurésie séro-fibrineuse.
Aucune hémolyse.
7. Hydrothorax chez un cardiaque.
Aucune hémolyse.
8. Pleurésie hémorrhagique, cancer du poumon.
Aucune hémolyse.
9. Pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse.
Aucune hémolyse.

LIQUIDES D'ASCITE.

10. Ascite cancéreuse; liquide séro-fibrineux.
Aucune hémolyse.
11. Ascite cancéreuse; liquide hémorrhagique.
Aucune hémolyse.
12. Liquide séro-fibrineux, anémie, lymphadénome.
29 novembre 1901. Ascite 3 c.c.
Globules normaux 1 goutte.
Hémolyse presque totale en une heure d'étuve.
Même expérience avec le liquide chauffé, aucune hémolyse.
11 décembre. Hémolyse beaucoup plus faible.
7 et 16 janvier 1902. Hémolyse très forte.
12 févriér. hémolyse très faible.
13. Liquide séro-fibrineux et cirrhose hépatique.
6 janvier. hémolyse presque totale en une heure d'étuve.
Même expérience avec le liquide chauffé : pas d'hémolyse.
12 février. Hémolyse faible.
14. Liquide séro-fibrineux. Néphrite.
Aucune hémolyse.

Si nous résumons ces recherches, nous voyons que sur trente sérums seize détruisaient *in vitro* les globules d'un individu normal (dont deux faiblement). Cinq fois nous avons controlé l'action hémolysante en employant des globules d'un deuxième individu normal; les résultats ont été les mêmes avec des différences seulement dans l'intensité de l'hémolyse obtenue.

On pourrait s'étonner du nombre relativement considérable de sérums iso-lysinants que nous avons trouvés, nous ferons remarquer que presque

tous les sérums étudiés provenaient de malades atteints d'affections graves et dont le sérum était supposé par nous iso-lysinant.

Sur 15 exsudats pathologiques, cinq étaient hémolysants, trois pleurésies, deux ascites. Trois de ces liquides (pleurésie nº 1, ascites nºs 12 et 13) provenaient de malades dont le sérum fut aussi examiné et qui était également hémolysant.

Dans tous les cas, sans aucune exception, le chauffage préalable à 58º du sérum ou de l'exsudat a fait disparaître la propriété globulicide[1].

Quelle action exercent sur les globules des malades ces différents liquides hémolysants pour les globules normaux? A priori, le sérum doit être inoffensif pour ses globules, s'il en était autrement on aurait obtenu déjà par coagulation un sérum laqué. En fait, nous avons pu constater plusieurs fois qu'un sérum très globulicide pour les hématies normales était inoffensif pour ses globules.

De même, le liquide pleural du nº 1, extrêmement hémolysant, n'amenait aucune modification des globules du malade. Les liquides d'ascite nºs 12 et 13 se comportaient de même à l'égard de leurs hématies respectives. Bien plus en expérimentant avec ces deux liquides, nous avons vu que les globules du nº 12 n'étaient pas altérés par le liquide du nº 13 et réciproquement. Il semble donc que ces globules aient acquis une sorte d'immunité. Nous avons déjà signalé des faits du même ordre à propos des sérums iso-agglutinants.

Doit-on attribuer la propriété iso-hémolysante à l'intervention d'une substance nouvelle, d'une iso-sensibilisatrice dont on est en droit de supposer ici l'existence? Si un liquide, sérum ou exsudat, a perdu ses propriétés par le chauffage à 58º et qu'il contient une iso-sensibilisatrice, on doit pouvoir le réactiver en lui rendant une alexine neuve.

En d'autres termes, prenons un de nos liquides chauffés, devenu inactif, additionnons-le d'un sérum humain non hémolysant pour l'homme, hémolysant pour le lapin (contenant donc de l'aléxine) nous aurons reconstitué par ce mélange un liquide analogue au liquide chauffé.

Nous citerons le protocole d'une de ces expériences.

Liquide d'ascite du N° 13 chauffé à 58°	1 c.c.
Sérum alexinant	1 c.c.
Globules normaux	1 goutte.

Très forte hémolyse après une heure d'étuve.

Ascite chauffée et sérum alexinant expérimentés isolément étaient sans action sur les globules normaux, réunis ils deviennent hémolysants, il semble donc bien que le liquide d'ascite contenait une iso-sensibilisatrice capable d'actionner l'aléxine du sérum.

Nous avons cité cette expérience; c'est la seule dont le résultat fut positif. En effet, dans huit autres cas la recherche conduite de façon identique est restée absolument négative. Liquide pleural N° 1 — ascite N° 12. — Sérums N°s 1, 10, 12, 19, 23, 5.

Pensant que peut être dans le mélange à parties égales de sérum hémolysant chauffé et de sérum alexinant manquait un certain degré de proportionnalité nécessaire entre l'alexine et la sensibilisatrice supposée[1], on a fait aussi l'expérience suivante avec le sérum N° 17, fortement hémolysant à l'état frais.

1er tube,	18	gouttes de	sérum	alexinant	+ 4	gouttes	de sérum	chauffé.
2e	»	18	»	»	»	+ 8	»	»	»
3e	»	18	»	»	»	+ 12	»	»	»
4e	»	18	»	»	»	+ 16	»	»	»

A chacun de ces tubes fut ajoutée une goutte d'émulsion de globules. Après séjour à l'étuve, aucune hémolyse n'apparut.

Ces diverses expériences interdisent donc d'attribuer, semble-t-il, à une iso-sensibilisatrice la propriété hémolysante constatée dans ces sérums. On peut cependant dire que l'existence d'une sembable substance n'est pas ici une simple vue de l'esprit, puisque nous avons pu démontrer son existence dans un cas.

Ces liquides (sérums et exsudats), ont, d'autre part, une autre propriété curieuse, celle d'exercer lorsqu'ils ont été chauffés une action anti-hémolysante très nette.

Lorsqu'on ajoute à un de ces sérums iso-lysinants une certaine quantité du même sérum rendu préalablement inactif par la chaleur, l'hémolyse obtenue est fortement diminuée ou même complètement

Hémolyse rapide et forte.

Sérum frais	5 gouttes.
Sérum chauffé à 58°	15 gouttes.
Globules normaux	1 goutte.

Pas d'hémolyse.

Cette action empêchante du sérum chauffé est maxima quand on fait l'expérience en deux temps : 1° mélange de sérum chauffé et de globules; 2° addition après une certaine durée de contact du sérum frais.

Expérience 2.

Liquide d'ascite du N° 12.

Liquide chauffé	1 c.c.
Globules normaux	1 goutte.

3/4 d'heure d'étuve; puis on ajoute 1 c.c. de liquide frais.

Pas d'hémolyse après une heure d'étuve.

Expérience 3.

Liquide d'ascite du N° 13.

Liquide chauffé	1 c.c.
Globules normaux	1 goutte.

3/4 d'heure d'étuve; puis on ajoute 1 c.c. de liquide frais.

Pas d'hémolyse après une heure d'étuve.

Expérience 4.

Liquide pleural du N° 1.

Liquide chauffé	1 c.c.
Globules normaux	1 goutte.

1 heure d'étuve ; on ajoute 1 c.c. de liquide frais.

Pas d'hémolyse après 3/4 d'heure d'étuve.

Expérience 5.

Sérum du N° 8.

Sérum chauffé	1 c.c.
Globules normaux	1 goutte.

Contact à l'étuve, une heure ; on ajoute 1/2 c.c. de sérum frais.

Pas d'hémolyse.

Expérience 6.

Sérum du N° 5.

Sérum chauffé	12 gouttes.
Globules normaux	1 goutte.

Contact pendant 1/2 heure; on ajoute 12 gouttes de sérum frais.

Pas d'hémolyse.

Expériences 7 et 8 faites avec les sérums 12 et 14. Même technique, mêmes résultats, sauf pour le N° 14, où l'hémolyse n'est pas complètement supprimée, mais seulement très diminuée.

Cette action empêchante du sérum chauffé doit tenir à une modification globulaire directe, car le mélange préalable du sérum chauffé et du sérum frais ne semble pas nécessaire.

Expérience 9.

Sérum du N° 20.

Sérum chauffé 15 gouttes.
Globules normaux 1 goutte.

Contact à l'étuve pendant une heure. Les globules sont alors repris par la centrifugation, lavés et soumis à l'action de 15 gouttes de sérum frais. Pas d'hémolyse.

Nous avons vu à propos de l'hémolyse des globules du lapin qu'il existait des relations étroites entre le nombre des leucocytes, plus exactement des mononucléaires et l'intensité du pouvoir hémolysant.

Il était intéressant de chercher qu'elle était la composition leucocytaire du sang quand le sérum est iso-hémolysant.

Pour neuf sérums, quatre hémolysant les globules normaux, cinq, non hémolysants, on a fait un examen du sang et déterminé le chiffre des globules rouges et blancs et les variétés de ces derniers. Il résulte de ces recherches qu'il n'existe pas de rapport entre les variations du nombre des leucocytes ou de leurs variétés et l'existence ou la non existence de la propriété iso-hémolysante.

Sérums	Hémolysant = H Non hémolysant = O	Glob. rouges	Leucocytes	Polynucléaires neutrophiles	Eosinophiles	Mononucléaires non granuleux
N° 20.	H	3,000,000	4,000	64 %	2,4 %	33,4 %
N° 21.	O	2,760,000	5,600	64,7	5,5	29,5
N° 22.	O	3,280,000	8,000	69,2	8	22,8
N° 23.	H	3,260,000	14,200	77,5	0,3	22
N° 24.	O	3,400,000	6,000	68,5	1	29,9
N° 25.	H	3,200,000	5,200	67	2	30,9
N° 26.	O	3,900,000	3,000	70,2	0,5	29
N° 28.	H	3,130,000	16,800	82,8		17,1
N° 29.	O	3,720,000	3,200	65,9	2	31

Considérations générales.

Si nous essayons de résumer et de rapprocher les notions acquises par toutes ces expériences, nous voyons que le sérum humain peut contenir en quantité ou intensité variable des substances multiples capables d'agir les unes sur les globules du lapin(1) (propriétés normales), les autres sur les globules d'autres individus (propriétés anormales).

Ces substances se divisent en agglutinines, résistantes à la chaleur

(1) Et de beaucoup d'autres animaux non étudiés ici bien entendu.

de 58°, hémolysines qui toutes sont détruites à la température de 58°, anti-hémolysines enfin, non vulnérables par le chauffage.

Agglutinines.

D'après les expériences rapportées ci-dessus, il semble que la propriété anormale du sérum d'agglutiner les globules d'un autre individu soit attribuable à une substance spéciale, différente tout au moins de celle qui agit sur les globules du lapin. L'origine de cette propriété nous échappe totalement, mais son degré de fréquence, ses caractères, les notions que nous possédons sur les agglutinines en général permettent de hasarder à ce sujet deux hypothèses. Ou bien il faut voir dans cette propriété la manifestation tardive d'une résorption antérieure de nombreux stromas, résorption spontanée qui serait analogue aux résorptions artificielles provoquées par Ehrlich et Morgenroth dans leurs expériences.

Ou bien l'apparition dans les humeurs d'agglutinines spécifiques (pour le bacille d'Eberth, le bacille de Koch, etc.) entraînerait une modification des propriétés agglutinantes normales et un sérum sans action sur les globules qu'il véhicule deviendrait capable d'agir sur les globules d'un autre sujet brusquement transportés dans un milieu très différent du leur.

Le fait que nous avons signalé que l'agglutination des globules humains s'obtient avec des sérums très agglutinants pour le lapin, serait une indication dans ce sens.

Hémolysines.

L'action destructive exercée sur les *globules du lapin*, est absolument analogue à celle qu'exercent tant de sérums d'animaux sur les globules d'autres animaux. Sa disparition par le chauffage à 58° permet de l'attribuer à une alexine. Celle-ci est peut-être aidée dans son action par une sensibilisatrice naturelle. Les variations importantes qu'on peut relever entre les différents sérums dans leur pouvoir hémolysant, semblent en rapport avec la composition leucocytaire du sang.

L'action hémolysante exercée par certains sérums humains pathologiques sur les *globules d'hommes normaux*, est beaucoup plus obscure dans sa pathogénie. Remarquons d'abord que les sérums qui sont doués de ce pouvoir sont tous vulnérables par la chaleur, la substance qui agit dans ces cas peut donc être l'alexine du sérum normal ayant acquis des propriétés nouvelles, grâce à la présence d'une sensibilisatrice appropriée, d'une iso-sensibilisatrice. Une semblable combinaison est théoriquement possible,

elle l'est aussi quelquefois en fait, puisque nous avons pu dans un cas réactiver un liquide isolysinant chauffé en l'additionnant de sérum neuf non isolysinant. Mais dans tous les autres cas, au nombre de huit, où nous avons fait la même recherche, il nous a été impossible de déceler une iso-sensibilisatrice. Pour expliquer tous ces faits, il faut admettre une des hypothèses suivantes :

Ou bien l'alexine du sérum pathologique en question agit sur les globules normaux sans l'intermédiaire d'une sensibilisatrice, d'un fixateur approprié, hypothèse qui n'est guère conciliable avec les données que nous avons actuellement sur le mode d'action des sérums spécifiques.

Ou bien une iso-sensibilisatrice existe, mais le mode de recherches adopté n'a pu la mettre en évidence. (Remarquons cependant que ce mode de recherches nous a donné une fois un résultat positif.) En effet, on peut supposer ceci : quand nous faisons un mélange de sérum iso-lysinant chauffé et de sérum iso-lysinant, mais contenant son alexine, nous réalisons un mélange très complexe, c'est à-dire une iso-sensibilisatrice supposée + une alexine, mais aussi une anti-hémolysine, existant dans le sérum iso-lysinant chauffé + une anti-hémolysine existant dans le sérum alexinant(1). Il est possible que additionnées les anti-hémolysines deviennent suffisantes pour neutraliser l'iso-sensibilisatrice supposée.

Ou bien enfin, l'hémolyse produite est due à d'autres substances que les alexines et sensibilisatrices observées dans les sérums des animaux. Ces produits globulicides en circulation peuvent chez des malades être d'origine variée microbienne, toxique ou autotoxique. Le fait qu'ils sont détruits à 58° permet de penser qu'ils doivent être rangés dans la catégorie des ferments. On sait d'ailleurs, que parmi les lysines d'origine bactérienne, par ex., si certaines résistent à la température de 58° (streptocolysine) d'autres y sont détruites (staphylolysine). Il est probable qu'aucune de ces hypothèses ne doit être exclusive et que parmi les faits que nous avons rapportés de sérums iso-lysinants, tous ne doivent pas être justiciables de la même explication. La dernière hypothèse que nous avons émise, celle de la pluralité des substances globulicides cadrerait bien avec ce que nous savons sur la possibilité du passage dans le milieu sanguin d'une quantité de produits

ANTI-HÉMOLYSINES.

Nous avons vu que le sérum humain chauffé exerce une action anti-hémolysante très nette, lorsqu'on le mélange au sérum frais. Cette action anti-hémolysante, on l'observe quand on étudie l'hémolyse normale des globules du lapin, on la retrouve beaucoup plus intense quand on étudie les sérums iso-lysinants.

La diminution ou la suppression de l'hémolyse est-elle due à l'intervention d'une substance spéciale, d'une anti-hémolysine neutralisant ou l'alexine ou une sensibilisatrice? C'est l'explication la plus naturelle et qu'on a tendance à adopter. Cependant, quand on examine de près ces faits, un doute s'élève surtout en ce qui concerne l'hémolyse des globules humains par nos sérums iso-lysinants. Que voit-on en effet?

1° L'addition à un sérum iso-lysinant d'une quantité égale du même sérum chauffé peut supprimer complétement l'hémolyse des globules normaux. (Expérience A.)

2° Des globules normaux traités par un sérum iso-lysinant chauffé deviennent résistants et ne sont plus détruits par le sérum iso-lysinant frais(1). (Expérience B.)

Il faudrait donc admettre l'intervention d'une anti-hémolysine puissante capable de neutraliser une hémolysine à doses égales de sérum (on sait que les anti-hémolysines agissent ordinairement dans des proportions beaucoup moindres, 1/8 environ) capable même de se fixer sur les globules pour les rendre résistants. La chose est possible; il faut cependant peut-être tenir compte d'un autre facteur qui entre ici en jeu, nous voulons dire l'agglutination. Dans l'expérience A, nous obtenons un mélange dans lequel se sont additionnées les agglutinines (agglutinine du sérum chauffé + agglutinine du sérum non chauffé) tandis que l'hémolysine (sensibilisatrice intervenant ou non) a été au contraire diluée une fois.

Dans l'expérience B, les globules normaux soumis au sérum iso-lysinant chauffé sont fortement agglutinés et c'est sur ces globules agglutinés que va agir le sérum iso-lysinant frais. On peut alors se demander si dans ces expériences *in vitro* l'agglutination des globules ne joue pas un rôle de préservation, les globules agglutinés étant dans des conditions telles qu'ils offrent au sérum une surface de contact qui peut être énormément plus petite que celle qu'ils présentent quand ils ne sont pas agglutinés.

(1) Il faut ajouter que cette action protectrice n'est pas spéciale au sérum chauffé vis-à-vis du *même* sérum frais, qu'elle n'est même pas spéciale aux sérums iso-lysinants, mais que d'autres sérums (irrégulièrement d'ailleurs) peuvent aussi modifier les globules normaux de telle sorte qu'ils ne soient plus détruits par un sérum iso-lysinant.

Cette question semble insoluble, car le chauffage prolongé à une température élevée (65—70°), qui détruit les agglutinines, détruirait aussi les anti-hémolysines; de même la limite d'épuisement des agglutinines, leur limite de résistance aux dilutions progressives, pourraient être proportionnelles à celles des anti-hémolysines. Aussi de ce qu'un sérum aurait cessé en même temps d'être agglutinant et anti-hémolysant, on n'en pourrait conclure à une identité d'origine pour ces deux phénomènes.

Pour non résolue, la question méritait, croyons-nous, d'être posée. Nous pouvons ajouter un dernier fait à cette discussion : ces globules humains normaux soumis à un sérum chauffé, qui les immunise en quelque sorte contre l'action d'un sérum iso-lysinant, sont devenus beaucoup plus résistants à l'action osmotique des solutions salées hypotoniques. Nous citerons une de ces expériences :

1er tube. — Solution de NaCl à 3,5 °/oo.

On laisse tomber dans le liquide une goutte de globules humains préalablement lavés; la destruction est presque instantanée, la diffusion d'hémoglobine à peu près totale; quelques globules seulement gagnent le fond du tube.

2me tube. — Même solution.

Mêmes globules, mais soumis préalablement à l'action d'un sérum iso-lysinant chauffé à 58°, puis lavés dans la solution salée à 7 °/oo. Ces globules sont agglutinés mais en grains séparés.

Les globules gagnent le fond du tube; après une heure la diffusion d'hémoglobine est très faible, le liquide est à peine teinté de jaune; après 24 heures l'hémolyse n'a pas augmenté.

A la fin de cette étude sur les propriétés hémolysantes normales et anormales du sérum humain, il nous faut nous demander quel rôle on peut vraisemblablement attribuer dans la production de certaines anémies, de certaines déglobulisations aux substances dont nous avons décelé la présence dans le sérum de certains malades. Laissant de côté actuellement tout ce qui a trait à l'hémolyse des globules du lapin nous ne retiendrons que les sérums iso-lysinants.

Rappelons que ceux-ci détruisent les globules normaux à l'étuve et sont sans action sur les globules du malade lui-même, quelquefois aussi sur les globules d'un autre malade dont le sérum est également iso-lysinant, que chauffés à 58° ils perdent complètement leurs propriétés et qu'alors ils sont capables d'entraver en totalité ou en partie l'action iso-lysinante d'un sérum frais.

Le fait important est que ces sérums destructeurs des globules normaux sont sans action sur les globules des malades.

Quelle qu'en soit l'explication il n'est pas surprenant et ne signifie

pas que dans les vaisseaux ne s'est effectuée aucune destruction lente de globules attribuable à ces substances. En effet, lorsque nous prélevons par piqûre une goutte de sang à un semblable malade, nous obtenons des globules qui ont été soumis à l'action de ces substances globulicides et n'ont pas été détruits. Quoi d'étonnant qu'ils ne le soient pas *in vitro*. Est-ce à dire que tous les globules ont été résistants?

On sait que pour un même sang tous les globules n'ont pas une résistance égale et que les globules jeunes sont moins fragiles, il est possible dès lors que nous ayons affaire à ces derniers. Ou bien les globules actuellement en circulation ont subi une immunisation (nous ne soulèverons pas la question de savoir si cette immunisation est directement *globulaire* ou si elle tient à la présence ou à l'apparition de substances anti-hémolysantes dans le sang).

Nous avons eu dans un fait resté isolé et très curieux qu'il nous a été donné d'observer un commencement de confirmation de ces suppositions. Un homme atteint de méningite tuberculeuse(1) fournit par ponction lombaire un liquide céphalo-rachidien rose contenant de l'hémoglobine.

Or, ce liquide essayé *in vitro* sur les globules de ce malade les détruisait et cette hémolyse ne pouvait être attribuée à une modification isotonique, le liquide chauffé à 58° étant sans action sur les globules. Voici donc un fait où une humeur de l'organisme (normalement sans aucune action sur les globules) contenait une substance, vulnérable par la chaleur hémolysante pour les globules de la circulation générale, c'est-à-dire les globules qui n'avaient pas été en contact avec elle(2).

Nous croyons donc difficile d'admettre que ces sérums iso-lysinants soient exclusivement nocifs pour les hématies d'un individu normal. D'autre part, nous les avons trouvés chez des malades atteints d'affections graves presque toutes connues comme plus ou moins déglobulisantes (cancer chlorose-pneumonie).

Sans vouloir leur faire jouer un rôle capital, il paraît légitime de ne pas en négliger l'importance comme facteur de production dans certains états anémiques, plus exactement dans certaines déglobulisations.

---

(1) Nous devons ce liquide à l'obligeance de notre ami Teissier, interne des hôpitaux, que nous remercions vivement.

(2) Examiné de nouveau quelques jours après, ce liquide céphalo-rachidien n'avait plus d'action sur les globules du malade; on peut se demander si les globules n'avaient pas été immunisés par les produits nocifs déversés lentement des méninges dans l'organisme. Le sérum du même malade, mis le même jour en présence des globules d'homme normal, les détruisait.

Bibliographie.

L. CAMUS et GLEY : *Action destructive du sérum d'anguille; immunisation.* C. R. ac. des sciences, 31 janvier 1898, et Archives de Pharmacodynamie, 1898.

BORDET : Ann. de l'Institut Pasteur, 1898 et 1900.

METCHNIKOFF : *L'immunité dans les maladies infectieuses.* Paris, 1901.

NOLF : Annales de l'Institut Pasteur, 1900.

ERLICH et MORGENROTH : Berlin. klin. Woch., 1900.

NEISSER et DOERING : *Zur Kenntniss, etc. des menschlichen Sera.* Berl. klin. Woch., 3 juin 1901.

MULLER, PAUL-THEODOR : *Ueber die Antihemol.* Centrallbl. für Bakt., 1901, p. 860.

J. CAMUS et PAGNIEZ : *Variabilité de l'alexine dans les sérums pathologiques; existence d'une substance anti-hémolysante dans le sérum humain.* C. R. Biologie, 6 juillet 1901.

LANDSTEINER : *Zur Kenntniss der Antifermentativen, etc.* Centr. für Bakt., 1900, Nos 10—11.

DONATH : *Zur Kenntniss der Agglutinirenden etc.* Wiener klinik. Woch., 1900, No 22.

LO MONACO e PANICHI : *Sul fenomeno del agglutinazione.* Acad. dei Lincei, 16 décembre 1900.

ASCOLI : *Isoagglutinine e isolysine.* Clinica medica, 1901, No 1.

J. CAMUS et PAGNIEZ : *D'un pouvoir agglutinant de quelques sérums humains vis-à-vis des hématies de l'homme.* C. R. Soc. biologie, 2 mars 1901.

GRIXONI : *L'agglutinazione del sangue malarico.* Gaz. degli Osped, 1901, No 57.

PACE : *Contributo alla conoscenza dei sieri emolitici.* Rivista critica di clinica med. Ott. 1901.

MARAGLIANO : *Semejologia e patol. del sangue.*

BESREDKA : *Les anti-hémolysines naturelles.* Annales de l'Institut Pasteur, 1901.

LAUNOIS, J. CAMUS et PAGNIEZ : *Des substances hémolysantes.* Presse médicale, 1902, No 7.

BARD (de Genève) : *Du diagnostic par l'hémolyse de la nature cancéreuse des pleurésies et des péritonites hémorrhagiques.* C. R. Biologie, 16 fév. 1901.

J. CAMUS et PAGNIEZ : *Recherches sur les propriétés hémolysantes du sérum humain.* C. R. soc. biologie, 17 mai 1902.

Travail du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Toulouse.

Toxicologie des métaux alcalino-terreux et du magnésium

PAR

MM. J. ALOY & E. BARDIER.

L'étude de la toxicologie des métaux ne constitue pas une question nouvelle. Elle remonte en réalité au travail de Rabuteau(1), qui formula pour la première fois une loi de proportionnalité entre la toxicité des métaux et leur poids atomique. Depuis lors, beaucoup d'autres expérimentateurs ont cherché soit la toxicité d'un métal en particulier, soit d'un groupe de métaux. Mais ces expériences faites sur des *animaux différents* avec des sels à *acides différents*, ne sont pas comparables. En outre, les auteurs n'ont guère envisagé qu'un côté de la question, en s'en tenant exclusivement à la recherche de la dose toxique.

Dans l'action générale d'un métal, il n'y a pas en effet, que son pouvoir toxique à rechercher. Ce phénomène est plus complexe. En poussant plus loin l'analyse, en tenant compte des doses de métal, on ne tarde pas à reconnaître que trois cas principaux peuvent se présenter :

1° Ou bien l'influence du métal est en quelque sorte nulle sur l'être vivant dont la vitalité n'est pas sensiblement modifiée;

2° Ou bien le métal favorise son développement;

3° Ou bien il est plus ou moins nuisible.

---

(1) Rabuteau : *Etude expérimentale sur les effets physiologiques des fluorures et des composés métalliques en général.* Th. pour le doct. en méd., Paris, 1867.

Les trois termes de cette action sont de la plus haute importance au point de vue pharmacologique, et méritent d'être étudiés successivement.

M. CH. RICHET (1) est le seul auteur, à notre connaissance, qui ait traité la question à ce point de vue général dans ses recherches consacrées à la toxicologie des métaux alcalins. C'est de son travail que nous nous sommes surtout inspirés pour poursuivre cette étude que nous voulons étendre aux métaux usuels. Nous résumerons dans ce mémoire les expériences que nous avons faites sur les métaux alcalino-terreux et le magnésium, qui ne saurait être séparé de ce groupe chimique.

Pour rendre nos expériences absolument comparables, pour éliminer le plus grand nombre de causes d'erreur, pour donner enfin à nos résultats la plus grande généralité possible, nous avons pris comme réactif, à l'exemple de M. CH. RICHET, un être mono-cellulaire. Pour les mêmes raisons que lui, nous avons choisi un des nombreux microbes qui font fermenter le lait. Les conditions de l'expérience sont ainsi des plus simples et l'observation se trouve dégagée de la multiplicité et de la complexité des phénomènes qui caractérisent les êtres supérieurs.

Il est utile de faire remarquer que nous nous sommes exclusivement servis des sels d'un même acide, en adoptant les chlorures qui offrent sur les autres sels de nombreux avantages tirés de leur stabilité et de leur solubilité. Au surplus, la toxicité ne peut être attribuée à l'acide chlorhydrique.

Nous avons dès lors isolé un microbe de la fermentation lactique et nous avons ensuite opéré toujours avec la même espèce conservée par cultures successives sur bouillon. On la maintenait de cette façon au même degré d'activité.

Ce microbe répond aux caractères suivants :

Caractères microscopiques (2). — Examiné en goutte suspendue, le microbe étudié se montre sous la forme d'un fin bâtonnet. Il présente des mouvements d'oscillation et de translation ; ces mouvements ne se font que très lentement.

Il se colore facilement et reste coloré par la méthode de GRAM. Après

un peu plus volumineux que le microbe du rouget du porc. Ces bacilles sont souvent groupés en petits amas, ils sont alors habituellement disposés parallèlement les uns aux autres, en palissade.

Il ne forme pas de spores.

Cultures. — Sur gélatine, en plaque, ces colonies ne deviennent apparentes que le 5e, 6e jour. Elles se montrent sous l'apparence de très petites taches, arrondies, saillantes, transparentes, à peine visibles à l'œil nu. Les jours suivants, elles augmentent à peine de volume; la gélatine n'est jamais liquéfiée.

Sur gélatine, ensemencée par piqûre, le développement des colonies n'est possible que le 5e jour : on voit tout le long du trait d'inoculation des colonies d'aspect analogue à celles développées sur les plaques. En vieillissant, elles deviennent un peu plus volumineuses, perdent en partie leur transparence pour prendre une coloration faiblement jaunâtre.

Sur gélose, à 37°, les colonies ne sont visibles qu'au bout de 36 heures; elles sont plus fines, moins apparentes encore, mais plus blanchâtres que les colonies de pneumocoque.

Le lait est coagulé en moins de 36 heures. Il se forme un volumineux caillot, blanc, résistant, adhérent aux parois du tube; il est surmonté par une petite couche de sérum qui reste transparent.

Sur pomme de terre, glycérinée ou non, pas de développement apparent.

Technique.

La méthode générale consiste à faire fermenter du lait, toujours avec le même bacille en ajoutant aux différents échantillons des quantités variables de sels. Pour la plus grande exactitude possible, pour avoir des expériences parfaitement comparables, on doit opérer avec du lait toujours de même provenance, et des matras de même forme que l'on maintient à l'étuve pendant le même temps.

Chacune de nos expériences a été faite sur 50 c.c. de lait stérilisé, auquel nous ajoutions toujours la même quantité de solution métallique pour avoir toujours le même volume de liquide. La température de l'étuve était de 38°, et nous y maintenions les matras pendant 24 heures. Nous avons dosé l'acidité avec une solution décinormale de soude, en prenant comme indicateur coloré la phtaléine du phénol à 1 gr. pour 60 c.c. d'alcool. Cette réaction est très sensible. Les dosages étaient faits à la même température. Cette précaution est en effet indispensable si l'on rappelle, comme l'a très bien constaté M. Ch. Richet, comme nous l'avons vu également, que de deux échantillons de même lait, l'un froid, l'autre

soumis quelques instants à une température de 60 à 70°, ce dernier est moins acide par suite du départ d'une certaine quantité d'acide carbonique que détermine l'élévation de la température.

En définitive, notre méthode a été la même que celle suivie par M. CH. RICHET sur la toxicité des métaux alcalins.

Mais il convient de bien spécifier maintenant ce que nous entendons par *dose toxique*. M. CH. RICHET considère qu'il a atteint la dose toxique d'un métal, lorsque la quantité de chlorure employé diminue de moitié la fermentation lactique. Ceci suppose évidemment que l'activité du ferment est proportionnelle à la quantité d'acide produit. Cette hypothèse bien que très vraisemblable, n'est pas cependant absolument justifiée.

Voilà pourquoi nous avons cru devoir prendre une autre base d'appréciation que nous ferons connaître après avoir parlé de la marche générale de la fermentation en présence de nos sels métalliques.

Marche générale de la fermentation lactique en présence des métaux Ca, Ba, Str, Mg.

Quand on fait fermenter du lait en présence des métaux précédents, l'acidité du liquide mesurée après 24 heures, varie d'une façon assez régulière et peut être représentée par la courbe schématique suivante.

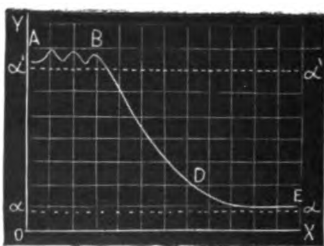


Fig. I. — Courbe schématique.

Prenons pour abscisses les quantités de métal, et pour ordonnées l'acidité produite, représentée par le nombre de c.c. de solution N/10 de soude.

Figurons sur o y les deux points de repère α et α',

α correspondant à l'acidité du lait témoin non ensemencé,

α' correspondant à l'acidité du lait employé ensemencé.

Cette courbe se décompose essentiellement en trois parties.

La première, A B, est située un peu au dessus de α'. Elle n'est pas

La deuxième, B D, infléchie.

La troisième, enfin D E, devient sensiblement parallèle à $\alpha\,\alpha$, *sans jamais arriver à couper cette ligne.*

Comme au début de la courbe, on observe aussi de B à E quelques oscillations. Au lieu de s'infléchir régulièrement, la courbe se relève quelquefois légèrement. Mais ces oscillations sont assez faibles et proviennent certainement de différences restées méconnues dans les conditions de l'expérience. Peu importe d'ailleurs, puisque ces oscillations ne modifient nullement le type de cette courbe qui a toujours été le même dans toutes nos expériences.

L'interprétation de ce graphique semble à priori très facile.

Les doses correspondantes à A B, donnant une acidité plus grande que le lait seul, semblent donc exciter l'activité du ferment. M. Ch. Richet appelle ces doses *favorisantes.* Nous verrons tout à l'heure quelles réserves il convient de faire à ce sujet.

Les doses correspondantes à B D diminuent la production d'acide. Elles sont *ralentissantes.*

Les doses correspondantes à D E empêchent la fermentation. Elles sont *empêchantes.*

Mais dans l'influence d'un sel métallique sur la fermentation lactique, MM. Ch. Richet et Chassevant ont remarqué que les doses empêchantes peuvent ne pas arrêter une fermentation en cours. Nous avons eu l'occasion de faire la même constatation dans nos recherches. Nous avions vu qu'après une fermentation de 24 heures, la neutralisation à la phtaléine par une solution titrée de soude, n'arrêtait pas la fermentation. Nos ballons remis à l'étuve donnaient une quantité d'acide presque égale à celle d'un ballon témoin. Nous avons eu alors l'idée de rechercher l'influence de la neutralisation faite avant l'ensemencement ou peu de temps après. Dans ces deux cas, la fermentation est très ralentie, et si en moyenne l'acidité de nos ballons témoins correspondait à 35 c.c. de solution N/10 de soude, celle des ballons neutralisés atteignait à peine 10 à 12 c.c., l'acidité normale du lait étant 8 ou 9.

Les doses qui paralysent une fermentation en cours, représentent pour nous le critérium de la toxicité. Nous les appellerons *doses toxiques,* ce qui ne veut pas dire que ces doses soient mortelles pour le microbe, les doses véritablement mortelles ou antiseptiques ne nous intéressant pas.

Détermination de la dose toxique.

Nous laissons la fermentation partir, et au bout de 8 heures nous ajoutons les doses de métal. Nous avons adopté ce mode opératoire, parce que nous avons vérifié qu'au bout de 8 heures la fermentation est en pleine activité et que nous évitons la coagulation, qui ne devient bien manifeste que vers la 12e heure, avec notre bacille.

Calcium.

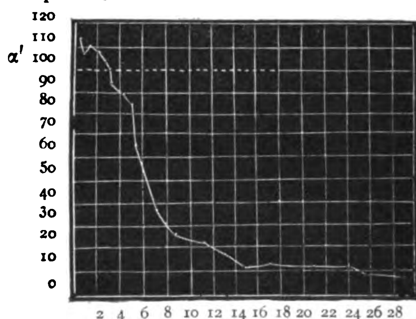


Fig. II. — *Données expérimentales.* — Courbe représentative de la fermentation.

DOSES FAVORISANTES (apparentes)		DOSES EMPÊCHANTES		DOSES RALENTISSANTES (déduites des précédentes)	DOSES TOXIQUES	
Quantité de métal	Acidité	Quantité de métal	Acidité	Quantité de métal.	Quantité de métal	Acidité
I		I		I	I	
0,36 gr.	111	5,6 gr.	51	»	15 gr.	30
0,72 »	108	8 »	33		20 »	18
1,8 »	110	10 »	22		25 »	12
2 »	107	12 »	17		30 »	16
3 »	100					
II		II		II	II	
0,7 gr.	106	8 gr.	24	2,8 gr. à 14 gr.	20 gr.	19
1,4 »	111	10 »	17		25 »	4
2,8 »	101	12 »	14		30 »	5
4 »	94	14 »	11		35 »	4
III		III		III	III	
0,3 gr.	102	10 gr.	24	3 gr. à 16 gr.	20 gr.	14
1,2 »	107	12 »	19		25 »	5
3 »	99	14 »	12		30 »	4
		16 »	10			
IV		IV		IV		
0,7 gr.	112					
1,4 »	108	12 gr.	12	2,5 gr. à 12 gr.		
2,5 »	100	14 »	13			
3,2 »	98	16 »	11			
5 »	74	18 »	11			

Baryum.

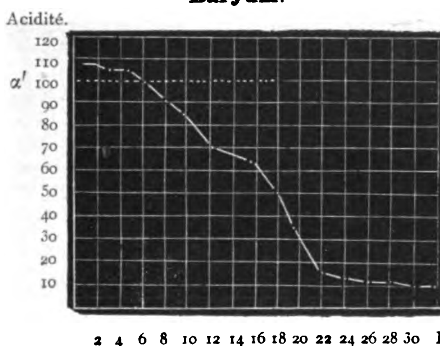


Fig. III. — *Données expérimentales.* — Courbe représentative de la fermentation.

DOSES FAVORISANTES (apparentes)		DOSES EMPÊCHANTES		DOSES RALENTISSANTES (déduites des précédentes)	DOSES TOXIQUES	
Quantité de métal	Acidité	Quantité de métal	Acidité	Quantité de métal	Quantité de métal	Acidité
I		I		I	I	
0,4 gr.	99	10 gr.	84		50 gr.	22
0,8 »	108	12 »	78	»	55 »	24
1,6 »	107	14 »	65		60 »	20
2,4 »	104	16 »	60		65 »	13
II		II		II	II	
0,4 gr.	106	12 gr.	74		60 gr.	18
1,6 »	111	14 »	60		65 »	16
2,4 »	102	16 »	52	»	70 »	8
4,6 »	104	18 »	39		75 »	6
7 »	98	20 »	27			
III		III		III	III	
1,2 gr.	107	18 gr.	30		60 gr.	14
2,4 »	112	20 »	18		70 »	13
4,8 »	106	22 »	15	6 à 26 gr.	75 »	6
6 »	100	24 »	12		80 »	6
6,5 »	95	26 »	11		85 »	5
IV		IV		IV		
2 gr.	105	20 gr.	13			
4 »	105	22 »	13			
5 »	106	24 »	11	6 à 24 gr.		
6 »	100	26 »	11			
7 »	94	28 »	10			

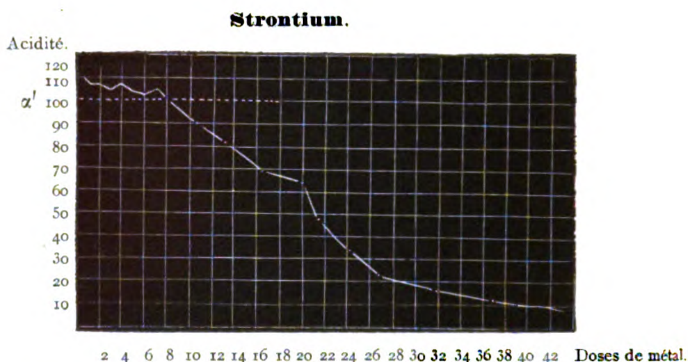


Fig. IV. — *Données expérimentales.* — Courbe représentative de la fermentatien.

DOSES FAVORISANTES (apparentes)		DOSES EMPÊCHANTES		DOSES RALENTISSANTES (déduites des précédentes)	DOSES TOXIQUES	
Quantité de métal	Acidité	Quantité de métal	Acidité	Quantité de métal	Quantité de métal	Acidité
I		I		I	I	
0,67 gr.	106	15 gr.	90		50 gr.	28
1,3 »	112	20 »	80	»	58 »	20
2,1 »	110	25 »	27		60 »	13
2,7 »	108	30 »	14		65 »	10
II		II		II	II	
0,3 gr.	108	20 gr.	52		60 gr.	19
1,2 »	113	25 »	21	7 à 35 gr.	65 »	12
2.4 »	111	30 »	16		70 »	11
4,6 »	102	35 »	10		75 »	8
7 »	104					
9 »	95					
III		III		III	III	
2 gr.	109	25 gr.	40		50 gr.	32
4 »	104	30 »	15	8 à 35 gr.	55 »	19
5 »	104	35 »	12		60 »	14
8 »	100	40 »	12		65 »	4
IV		IV		IV		
6 gr.	108	35 gr.	14			
8 »	101	40 »	12	8 à 40 gr.		
9 »	92	45 »	11			
10 »	90	50 »	10			

Magnésium.

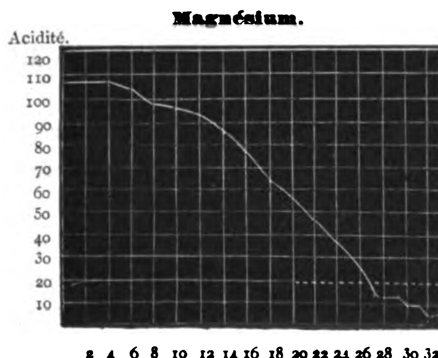


Fig. V. — *Données expérimentales.* — Courbe représentative de la fermentation.

DOSES FAVORISANTES (apparentes)		DOSES EMPÊCHANTES		DOSES RALENTISSANTES (déduites des précédentes)	DOSES TOXIQUES	
Quantité de métal	Acidité	Quantité de métal	Acidité	Quantité de métal	Quantité de métal	Acidité
I		I			I	
0,5 gr.	110	10 gr.	85		30 gr.	28
1 »	112	15 »	70		35 »	18
2 »	114	20 »	39		40 »	8
4 »	108	22 »	25		45 »	7
					50 »	6
II		II			II	
0,75 gr.	104	15 gr.	61		35 gr.	15
1 »	112	20 »	34		40 »	6
3 »	116	24 »	22		45 »	5
5 »	107	26 »	20		50 »	4
III		III		III	III	
2 gr.	110	20 gr.	29		35 gr.	12
4 »	107	25 »	21	6 à 30 gr.	40 »	6
6 »	102	30 »	14		45 »	4
8 »	95	35 »	12		50 »	4
IV		IV		IV		
2 gr.	112	25 gr.	18			
4 »	115	30 »	14	6 à 30 gr.		
6 »	106	35 »	10			
8 »	92	40 »	10			
10 »	87					

L'examen des courbes qui traduisent les résultats généraux de nos expériences montre bien l'influence des métaux considérés sur la fermentation lactique.

Si la marche générale de la fermentation est constamment la même, il existe cependant pour chaque cas particulier des différences de détail qu'il convient de signaler.

Ainsi pour le calcium, la partie du graphique correspondant aux doses favorisantes, est très courte et l'acidité diminue brusquement, dès que la dose du métal atteint 3 à 4 gr. par litre.

Les deux courbes relatives au baryum et au strontium sont beaucoup plus régulières et offrent entr'elles une grande ressemblance. Il en est de même pour la courbe du magnésium qui est très régulière. La partie du graphique, située au dessus de $\alpha' = 100$ est beaucoup plus élevée que pour les autres métaux.

Quant aux valeurs respectives des doses favorisantes, ralentissantes, empêchantes et toxiques, nous les reproduisons dans le tableau suivant qui résume les données de nos expériences.

Métaux	DOSES FAVORISANTES (apparentes)	DOSES RALENTISSANTES	DOSES EMPÊCHANTES	DOSES TOXIQUES
Ca	0 à 2,5 gr.	2,5 à 12 gr.	12 à 14 gr.	25 à 30 gr.
Ba	0 à 6 gr.	6 à 24 gr.	24 à 26 gr.	70 à 80 gr.
Str.	0 à 7 gr.	7 à 35 gr.	35 à 40 gr.	60 à 65 gr.
Mg	0 à 6 gr.	6 à 30 gr.	30 à 35 gr.	40 à 50 gr.

Doses favorisantes.

Une des particularités les plus intéressantes de cette étude se rattache à l'existence des petites doses de métaux qui exercent un action favorisante sur la fermentation lactique.

On peut penser (et nos expériences sur d'autres métaux semblent confirmer cette hypothèse) que les agents chimiques et leurs combinaisons sont d'autant plus toxiques pour l'être vivant que ces éléments eux-mêmes sont moins répandus dans les tissus végétaux et animaux. Aussi n'avons-nous été nullement surpris de constater que de petites doses de Mg et de Ca ne sont pas nuisibles au développement de notre microbe dont elles

expériences des perturbations capables d'en fausser les résultats. On devait aussitôt faire deux hypothèses.

1re hypothèse. — Nous avons tout d'abord songé à incriminer le procédé de dosage. Lorsqu'on abandonne à l'étuve un échantillon de lait préalablement ensemencé, on constate que la coagulation est complète après 24 heures. Le coagulum est très compact. Si on place dans les mêmes conditions d'autres échantillons de lait additionné de sels, la coagulation est sensiblement modifiée : en tout cas le caillot est floconneux. Nous avons pensé que les gros grumeaux de caséine des matras témoins pouvaient retenir une certaine quantité d'acide qui échappait ainsi au dosage. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons ajouté un excès de soude — après neutralisation — de manière à entraîner la dissolution de la caséine, puis à doser l'excès par une liqueur titrée acide. Mais cette expérience de contrôle, très simple en théorie, est pratiquement très difficile à réaliser. Il faut — pour empêcher la fermentation de repartir — ajouter une solution concentrée de soude. La méthode perd de ce chef une grande partie de sa sensibilité. Ou bien on peut faire une seconde stérilisation, mais, dans ce cas, on introduit une cause d'erreur que l'on ne peut calculer. En outre, la phtaléine prend une teinte brunâtre qui ne permet plus de saisir commodément le virage.

Pour tourner la difficulté, nous avons opéré une série de dosages sur du lait en fermentation, avant la coagulation. Dans tous les cas, nous avons trouvé des doses favorisantes.

Nous donnons ici deux de ces expériences :

Expérience I.

		Acidité en c.c. N/10
Lait témoin non ensemencé		8,8
id.		9
Lait témoin ensemencé		13,5
id.		13,5
Métaux	Doses	
Mg	0,25 gr.	15,8
	0,75 »	16,2
	1 »	14,8
	2 »	16
	4 »	16
Ca	0,25 »	15,5
	0,50 »	15,2
	1 »	15,8
	2,5 »	14
Ba	0,15 »	15,2
	0,75 »	15
	1 »	14,8
	2 »	15
Str.	0,25 »	15,4
	0,50 »	15
	1 »	15,1
	2 »	15

Expérience II.

		Acidité en c.c. N/10
Lait témoin non ensemencé		8,5
id.		8,5
Lait témoin ensemencé		20,3
id.		20,6
Métaux	Doses	
Mg	0,50 gr.	23
	1 »	23,7
	2 »	24
	4 »	23
Ca	0,25 »	22
	0,50 »	22,2
	1 »	21,8
	2,5 »	19
Ba	0,25 »	23
	0,75 »	22,1
	1 »	22,5
	2 »	22
Str.	0,25 »	21,5
	0,50 »	22
	1 »	21,8
	2 »	22

Ainsi nous trouvons toujours une acidité plus grande en présence de faibles doses des métaux.

Nous avons cherché la part qui revient dans ce phénomène à la coagulation, et nous avons répété les expériences sur un sérum de lait obtenu en précipitant la caséine par action de la présure. Nous avons encore trouvé des doses favorisantes augmentant l'acidité de la fermentation. Toutefois l'augmentation est moindre que dans le cas précédent.

Nous reproduisons une de ces expériences :

		ACIDITÉ en c.c. N/10
Acidité normale du sérum		6
Acidité d'un échantillon de sérum		20,3
MÉTAUX	DOSES	
Mg	0,25 gr.	21
	0,50 »	21,3
	1 »	21
	2 »	21,5
Ca	0,25 »	20,5
	0,50 »	20,9
	1 »	21,3
	2 »	20
Ba	0,25 »	21,2
	0,50 »	21
	1 »	21
	2 »	20,7
Str.	0,25 »	21,5
	0,50 »	21
	1 »	21,1
	2 »	20,7

2me hypothèse. — Nous nous sommes demandés si l'addition des sels neutres que nous employions ne pouvait pas modifier l'acidité du lait vis-à-vis de la phtaléine. Cette hypothèse était d'autant plus permise que le lait renferme des sels minéraux, et en particulier des phosphates, capables de produire avec les chlorures alcalino-terreux et le chlorure de magnésium des doubles décompositions. Or on sait, depuis les travaux de JOLYET et BERTHELOT, que les phosphates alcalins et alcalino-terreux agissent d'une manière très différente sur les réactifs colorés.

Nous avons institué de nouvelles expériences en opérant à l'abri de toute intervention microbienne. Un lot de matras témoins et un lot de

Voici le résultat d'une de ces expériences :

Métaux	Doses	Acidité en c.c. N/10
	Lait témoin.	9
	id.	9,2
	id.	9
Magnésium	50 c.c. de lait + 0,25 gr.	12,1
	» + 0,50 »	11,9
	» + 1 »	12
	» + 2 »	12
Calcium	» + 0,15 »	11,5
	» + 0,50 »	11
	» + 1 »	11,2
	» + 2 »	10,8
Baryum	» + 0,25 »	11,3
	» + 0,50 »	11,4
	» + 1 »	11
	» + 4 »	11,6
Strontium	» + 0,25 »	11,4
	» + 0,50 »	11,2
	» + 1 »	11
	» + 2 »	11

Cette expérience nous a toujours donné le même résultat : l'addition au lait des doses favorisantes trouvées précédemment augmente l'acidité du liquide, en dehors de toute intervention microbienne. Cette augmentation produite par une action purement chimique, correspond à 2,5 c.c. à 3 c.c. de la solution décinormale de soude.

En tenant compte de ce fait, et en retranchant de l'acidité des matras, l'acidité produite chimiquement que nous venons d'évaluer, on s'aperçoit qu'il n'y a plus de différence sensible entre l'acidité du lait témoin et celle des échantillons de lait contenant les doses favorisantes. Il s'ensuit que les doses que nous avons désignées jusqu'ici sous le nom de doses favorisantes ne le sont qu'en apparence. Elles n'augmentent pas l'acidité produite par la fermentation et rentrent par suite dans le groupe des doses indifférentes.

Et maintenant, en nous résumant, nous pouvons traduire l'influence des doses croissantes des métaux alcalino-terreux et du magnésium sur la fermentation lactique. Pour chacun d'entr'eux nous trouvons des doses indifférentes, ralentissantes, empêchantes et toxiques que nous avons déjà groupées dans un tableau précédent.

Dans le cas particulier du magnésium nous avons trouvé une acidité dépassant de plus de 3 c.c. l'acidité normale du lait. Mais la différence ne

s'élève pas au dessus de 4 c.c. et ne se retrouve que dans quelques expériences. Nous ne croyons pas plus devoir admettre de doses favorisantes pour ce métal que pour les autres.

Toxicité et poids atomique.

RABUTEAU avait annoncé à la suite de ses expériences sur les animaux que la toxicité des éléments chimiques est inversement proportionnelle à leur poids atomique, les métaux lourds étant d'une manière générale les plus toxiques. De nombreux auteurs ont montré que cette loi est beaucoup trop générale et que l'on peut tout au plus l'appliquer aux métaux d'un même groupe chimique.

Or, nous avons observé dans nos recherches que pour les trois métaux: Ca, Ba, Str., qui n'ont jamais été séparés dans une classification chimique, la toxicité atteint son maximum pour le plus léger, le calcium. M. CH. RICHET avait fait une constatation analogue dans le cas des métaux alcalins et montré que le lithium, le plus léger, est aussi le plus toxique. On se demande, dit M. CH. RICHET, en présence de ce résultat, ce que devient la loi de RABUTEAU et si la hiérarchie des métaux change avec l'être vivant sur lequel on expérimente.

Il ne faudrait pas oublier cependant que l'on mesure non pas la toxicité des métaux, mais celle de leurs combinaisons. Pour conclure de l'une à l'autre, il faut admettre que le radical électro-négatif allié au métal n'apporte pas sa toxicité propre. Si cette conclusion est légitime dans le cas des métaux très toxiques, elle pourrait ne pas l'être, quand on emploie de grandes quantités de sels, et tel est précisément le cas pour les expériences de M. CH. RICHET et les nôtres.

Calculons par exemple les quantités de chlorure correspondant aux doses toxiques.

Métaux	Doses du métal	Doses des chlorures anhydres	Poids moléculaires	
Ca	25 à 30 gr.	69—83	$CaCl_2$	111
Ba	70 à 80 gr.	111—128	$BaCl_2$	208
Str.	60 à 65 gr.	108—117	$Str.Cl_2$	158
Mg	40 à 50 gr.	156—195	$MgCl_2$	95

Si l'on prend les poids des chlorures correspondant aux doses toxiques et si on les compare au poids moléculaire, on voit que la toxicité du Mg = environ 2 fois le poids moléculaire; celle du Ca = 2/3 environ du poids moléculaire; Ba = moins de 1/2; Str. = 2/3 environ.

Il convient de faire également remarquer que les résultats de nos expériences et ceux de M. RICHET, n'ont pas une très grande signification

quand ils sont pris isolément, car ils dépendent de la nature du ferment, des conditions de l'expérience, etc. etc.

Nous pourrons au contraire comparer utilement la toxicité des éléments ou leurs propriétés chimiques, lorsque nous connaîtrons la toxicité de tous les métaux, vis-à-vis d'un même agent.

Conclusions.

1° Dans l'action des chlorures de Ca, Ba, Str. et Mg, sur un des agents microbiens de la fermentation lactique, il convient de considérer

A) des doses *indifférentes :* Ca 0 à 2 gr. Ba 0 à 6 gr. Str. 0 à 7 gr. Mg 0 à 6 gr.;

B) des doses *ralentissantes :* Ca 2 à 12 gr. Ba 6 à 24 gr. Str. 7 à 35 gr. Mg 6 à 30 gr.;

C) des doses *empêchantes :* Ca 12 à 14 gr. Ba 24 à 26 gr. Str. 35 à 40 gr. Mg 30 à 35 gr.

D) des doses *toxiques* : Ca 25 à 30 gr. Ba 70 à 80 gr. Str. 60 à 65 gr. Mg 40 à 50 gr.

2° Dans les conditions où nous nous sommes placés, il n'existe pas de doses favorisantes analogues à celles que M. CH. RICHET a trouvées pour les métaux alcalins.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE
DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

26. L'antidote de l'arsenic est nuisible en cas d'empoisonnement par l'anhydride arsénieux et d'une efficacité temporaire contre la Liqueur de Fowler

PAR

LE Dr L. DE BUSSCHER,
Assistant.

Les recherches exposées dans ce mémoire furent entreprises comme suite au travail du Dr MORISHIMA(1). Celui-ci étudia la toxicité de l'arsenic (liqueur de FOWLER) par voies sous-cutanée, intravasculaire et intracérébrale; la rapidité d'absorption de ce poison, et la possibilité, enfin, d'immuniser les animaux suivant l'une ou l'autre des prétendues méthodes de BESREDKA(2) : *a*) injection fractionnée de la dose mortelle, *b*) injection préalable d'une petite dose préventive. Au sujet de l'immunisation, les résultats de MORISHIMA furent nettement négatifs, aussi bien que pour ses essais d'accoutumance des animaux à l'arsenic par administration de minimes doses progressives.

L'obtention d'un sérum actif contre l'intoxication arsenicale, — d'une anti-arsénine, — devant être considérée, à la suite de ces expériences, comme illusoire, nous avons cru opportun de les continuer en réétudiant

d'une manière systématique l'utilité du classique antidote préconisé en 1834 par Bunsen et Berthold(1); d'autant plus que les méthodes appliquées à l'étude de l'action des contrepoisons ont été précisées davantage dans ces derniers temps, surtout à propos des antitoxines.

La plupart des Pharmacopées, en inscrivant la formule de cet antidote, consacrent officiellement, en quelque sorte, son efficacité, et tout médecin, appelé près d'un malade empoisonné par l'arsenic, croit devoir l'administrer, et qu'il peut compter sur ses bons effets.

Jusqu'à quel point cette confiance est-elle justifiée?

Le but de notre travail est de contribuer à résoudre cette question, — et, subsidiairement, de rechercher un meilleur traitement en cas d'empoisonnement par l'arsenic.

Valeur de l'antidote, en cas d'empoisonnement arsenical chez le lapin et chez le chien.

PREMIÈRE PARTIE.

Expériences sur le lapin.

A. — Liqueur de Fowler et antidote de l'arsenic.

1° *Détermination de la dose mortelle de Liqueur de* Fowler *par voie stomacale.*

Le composé arsenical soluble avec lequel nous avons expérimenté est la liqueur de Fowler, préparée d'après la formule habituelle, soit 10 gr. d'acide arsénieux pulvérisé et 10 gr. de carbonate potassique pur; on introduit le mélange dans un ballon gradué de 1000, on ajoute 50 c.c. d'eau distillée, on chauffe jusqu'à complète solution, et l'on ajoute de l'eau distillée pour obtenir un litre.

Chaque gramme de cette solution contient un centigramme d'acide arsénieux à l'état d'arsénite.

Les recherches qui suivent ont porté sur des lapins neufs, placés dans des conditions analogues, soumis avant et après l'expérience à un régime constant et identique; ils recevaient tous les matins vers 8 heures, après avoir été pesés, leur ration de 200 gr. de carottes et 50 gr. d'avoine.

introduite entre les branches de l'ouvre-bouche, jusque dans l'estomac du lapin tenu par un aide. (Très rarement nous nous sommes servi de la sonde rigide en gomme, dite « anglaise ». Au cours de quelques unes de nos dernières expériences, nous avons utilisé la sonde en soie et gomme, plus souple que la précédente). La solution arsenicale était, soit injectée par la sonde au moyen d'une seringue, soit y insufflée avec une pipette graduée, ou encore déversée dans un entonnoir de verre fixé sur la sonde. L'instrument et la sonde étaient ensuite rincés par quelques centimètres cubes d'eau ou de solution physiologique, et retirés aussitôt.

Les résultats des expériences, instituées de cette manière, se trouvent consignés dans le tableau I.

D'après G. Brouardel[1] — pour ne citer que le travail le plus récent sur cette question, — la dose mortelle par voie stomacale de As_2O_3, administré sous forme d'arsénite de *soude* (p. 164), serait de 20 à 30 milligr. par kilogramme de lapin. Or, dès les premières expériences que nous avons instituées, avec la liqueur de Fowler, sur la foi de ces chiffres (numéros 14, 25, 26, 27, 28, etc.), nous sommes arrivé à un résultat différent. C'est ce qui explique et excuse le nombre considérable d'animaux que nous avons sacrifiés pour déterminer ce seul point.

Du tableau I nous croyons pouvoir conclure :

L'anhydride arsénieux, administré par voie stomacale sous forme d'arsénite de potassium, est fréquemment mortel à partir de 5 milligr. par kilogr., et toujours à partir d'environ 10 milligr. par kilogr.; sa toxicité est donc au moins égale, si pas supérieure, à celle par voie hypodermique[2].

Cela se conçoit fort bien, car même après injection hypodermique, un des premiers symptômes de l'intoxication arsenicale est la diarrhée; et l'altération de la muqueuse gastro-intestinale, à l'autopsie, est une des lésions les plus précoces et les plus constantes.

D'après Rothberger[3], le phosphore, poison appartenant à la même famille que l'arsenic, serait même beaucoup plus toxique après administration per os.

Les 4 survies *exceptionnelles* après 7 milligr. par kilogr. (expér. 4), après 8 milligr. (expér. 7), après 9 milligr. (expér. 9), et après 15 milligr.

(expér. 18) peuvent être expliquées de diverses manières. On les trouve signalées par tous les auteurs qui se sont occupés d'expériences avec l'arsenic ou des poisons analogues. Cette variabilité de toxicité explique

TABLEAU I. — *Détermination de la dose mortelle de Liqueur de* Fowler *par voie stomacale.*

N°	Date de l'expérience (1900)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de liqueur de Fowler administrée per os — par animal — en c.c.	par animal — As_2O_3 en gr.	par kilogr. — en c.c.	par kilogr. — As_2O_3 en gr.	Résultat — Survie — Mort — | +	Durée de la survie	OBSERVATIONS
1	26 avril	2762	1,38	0,0138	0,5	0,005	—	> 97 jours	Poids : 10 mai 2125 gr. ; 1 août 2365 gr. (plus observé dans la suite).
2	11 sept.	2170	1,085	0,01085	0,5	0,005	+	39 jours env.	» 26 sept. 1975 gr. ; 10 oct. 1086 gr. ; 20 oct. 1439 gr.
3	7 mars	1285	0.77	0,0077	0,6	0,006	+	< 72 heures	» 10 mars 802 gr.
4	26 avril	3203	2,24	0,0224	0.7	0,007	—	> 105 jours	» 10 mai 2030 gr. ; 9 août 2425 gr. (plus observé dans la suite).
5	7 mars	1400	1,043	0,0104	0.7	0,007	+	7 1/2 jours	» 15 mars 950 gr.
6	26 avril	2660	1,86	0,0186	0,7	0,007	+	55 jours	» 10 mai 2500 gr. ; 10 juin 1250 gr.
7	11 mai	2768	2,2	0,022	0,8	0,008	—	> 90 jours	» 9 août 2765 gr. (plus observé dans la suite).
8	7 mars	1564	1,28	0,0128	0,82	0,0082	+	25 jours	» 20 mars 1505 gr. ; 28 mars 1252 gr. ; 2 avril 1025 gr.
9	11 mai	2675	2,4	0,024	0,9	0,009	—	> 171 jours	» 9 août 2000 gr. ; 20 oct. 2950 gr. (plus observé dans la suite).
10	2 mars	1092	1,026	0,0102	0,94	0,0094	+	< 12 heures	» 3 mars 708 gr. (complications pulmonaires).
11	9 mars	1426	1,34	0,013	0,94	0,0094	+	< 60 heures	» 12 mars 1458 gr.
12	2 mars	1453	1,45	0,0145	0,10	0,010	+	< 60 heures	» 5 mars 983 gr.
13	11 sept.	2263	2,26	0,022	1,0	0,010	+	33 jours	» 26 sept. 2215 gr. ; 14 oct. 1405 gr.
14	1 févr.	1350	1,5	0,015	1,1	0,011	+	< 48 heures	» 3 févr. 1108 gr.
15	2 mars	1520	1,67	0,0167	1,1	0,011	+	< 60 heures	» 5 mars 1000 gr. (complications pulmonaires).
16	15 févr.	1170	1,28	0,0128	1,1	0,011	+	< 7 jours	» 19 févr. 1032 gr. ; 22 févr. 918 gr. (complications pulmonaires).
17	9 mars	1592	1,75	0,0175	1,1	0,011	+	8 jours	» 17 mars 918 gr.
18	1 févr.	1362	2,0	0,020	1,5	0,015	—	> 44 jours	» 3 févr. 1202 gr. ; 5 févr. 1163 gr. ; 8 févr. 1230 gr. ; 10 févr. 1268 gr. ; 12 févr. 1410 gr. ; 15 févr. 1210 gr. ; 18 févr. 1100 gr. ; 23 févr. 1160 gr. ; 28 févr. 1135 gr. ; 7 mars 1122 gr. ; 12 mars 1133 gr. ; 17 mars 1202 gr. (1).
19	11 sept.	2612	3,918	0,039	1,5	0,015	+	2 jours	» 13 sept. 2377 gr.
20	12 févr.	1039	1,5	0,015	1,5	0,015	+	< 60 heures	» 15 févr. 707 gr.
21	4 févr.	1830	2,7	0,027	1,5	0,015	+	< 7 jours	» 5 févr. 1005 gr. ; 8 févr. 1055 gr. ; 10 févr. 1020 gr. ; 11 févr. 1043 gr. (complications pulmonaires).
22	15 févr.	1198	2,1	0,021	1,7	0,017	+	< 14 heures	» 16 févr. 934 (péricardite).
23	16 févr.	1031	1,8	0,018	1,7	0,017	+	< 36 heures	» 18 févr. 800 gr. (complications pulmonaires).
24	8 févr.	2000	4,0	0,040	2,0	0,020	+	< 36 heures	» 10 févr. 1603 gr.
25	5 févr.	1168	2,3	0,023	2,0	0,020	+	< 60 heures	» 8 févr. 1053 gr.
26	31 janv.	1255	3,0	0,030	2,4	0,024	—	< 11 heures	» 1 févr. 807 gr.
27	6 févr.	1650	4,1	0,041	2,5	0,025	+	< 36 heures	» 7 févr. 1455 gr.
28	9 févr.	1876	4,7	0,047	2,5	0,025	+	< 2 1/2 jours	» 12 févr. 1533 gr.
29	6 févr.	1345	4,0	0,040	3,0	0,030	+	< 12 heures	» 7 févr. 1100 gr.
30	7 févr.	1352	4,0	0,040	3,0	0,030	+	39 heures	» 9 févr. 1183 gr.

aussi l'inégale durée de survie pour les mêmes doses, surtout jusqu'à 15 milligr. par kilogramme.

(1) Réemployé, à cette date, pour un essai de laboratoire. La note figurant au bas du tableau II peut s'appliquer à cet animal aussi.

2° *Influence de l'antidote de l'arsenic sur l'empoisonnement par la Liqueur de* FOWLER.

Est-il possible, et jusqu'à quel point, de sauver par cet antidote un animal auquel on a administré une dose de toxique égale ou supérieure à la dose simplement mortelle?

La liqueur de FOWLER étant administrée de la manière indiquée dans le paragraphe précédent, et la sonde stomacale laissée en place, nous infusions 5 minutes après (une fois 2 1/2 min. après), l'antidote.

Celui-ci était préparé extemporanément, d'après la formule de la Pharmacopée belge(1), soit 20 de chlorure ferrique liquide et 40 d'eau distillée d'une part; et de l'autre 5 de magnésie calcinée, délayés dans 75 d'eau distillée. Nous faisions un mélange de la solution ferrique diliuée et du lait de magnésie, dans la proportion de 3 à 2. D'après calculs et contrôle, cette quantité de magnésie est plus que suffisante pour transformer tout le chlorure ferrique en hydrate ou oxyde ferrique.

La combinaison chimique qui se forme quand on met en présence de la liqueur de FOWLER et de l'oxyde de fer fraîchement préparé est assez mal établie. D'après la plupart des auteurs, plusieurs molécules de Fe_2O_3 se combineraient avec une molécule de As_2O_3, formant un sel basique. Ainsi SCHMIDT (Pharmaceutische Chemie, p. 801, Braunschweig, 1893) indique comme formule probable de l'arsénite de fer : $4Fe_2O_3 + As_2O_3 + 5H_2O$. D'après les analyses de BUNSEN et BERTHOLD (loc. cit., p. 16) la combinaison formée renferme 21,69 parties d'acide arsénieux pour 68,47 parties d'oxyde de fer, et (page 18) ces auteurs ajoutent que pour précipiter complètement 1 partie d'acide arsénieux, il faut au moins 10 à 12 parties d'oxyde ferrique. Toutefois, ajoutent-ils, une précipitation presque complète se produit déjà par une quantité plus petite d'oxyde de fer, puisque le filtrat acidifié ne donne par l'hydrogène sulfuré que des traces insignifiantes de sulfure d'arsenic.

Nous avons en général calculé nos quantités de contrepoison sur la base d'au moins 10 parties pour une de FOWLER ou d'anhydride, comme le renseignent BUNSEN et BERTHOLD(2).

(1) Au reste, l'antidote de la plupart des Pharmacopées constitue une mixture faite

Voyons le résultat des expériences ainsi faites; la 1re série se trouve consignée dans le tableau II.

TABLEAU II. — *Influence de l'antidote de l'arsenic sur l'empoisonnement par la Liqueur de* FOWLER.

No	Date de l'expérience (1900)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de liqueur de FOWLER infusée				Antidote		Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
			par animal		par kilogr.		Quantité donnée en c.c.	après			
			en c.c.	As_2O_3 en gr.	en c.c.	As_2O_3 en gr.					
1	3 févr.	1542	1,5	0,015	1,0	0,010	20	5'	— (?)	> 42 j.	Poids : 5 févr. 1502 gr.; 8 févr. 1525 gr.; 10 fév. 1506 gr.; 12 fév. 1585 gr.; 16 fév. 1455 gr.; 19 fév. 1402 gr.; 23 fév. 1378 gr.; 28 fév. 1423 gr.; 7 mars 1442 gr.; 12 mars 1430 gr.; 17 mars 1320 gr. (1).
2	4 févr.	1560	2,3	0,023	1,5	0,015	»	»	+	< 7 jours	» 5 févr. 1507 gr.; 8 févr. 1248 gr.; 10 févr. 988 gr.; 11 févr. 987 gr. (complications pulmonaires)
3	3 févr.	1287	1,9	0,019	1,5	0,015	»	2' 30''	+	< 14 j.	» 5 févr. 1298 gr.; 8 févr. 1248 gr.; 10 fév. 1215 gr.; 12 fév. 1260 gr.; 16 févr. 915 gr.; 17 févr. 785 gr.
4	19 févr.	1313	1,9	0,019	1,5	0,015	»	5'	+	34 jours	» 23 févr. 1240 gr.; 28 févr. 1125 gr.; 7 mars 1040 gr.; 12 mars 1045 gr.; 25 mars 718 gr.
5	14 sept.	2095	3,14	0,0314	1,5	0,015	»	»	+	env. 6 mois	» 20 sept. 2015 gr.; 10 oct. 2016 gr.; 20 oct. 2020 gr.; 7 nov. 1985 gr.; 29 nov. 2090 gr.; 10 mars [illegible] 1360 gr.
6	8 févr.	2132	4,2	0,042	2,0	0,020	»	»	— (?)	> 39 j.	» 10 févr. 1920 gr.; 12 févr. 2010 gr.; 16 fév. 2138 gr.; 19 fév. [illegible] gr.; 23 fév. 2105 gr.; 28 fév. [illegible] gr.; 7 mars 2042 gr.; 13 mars 207[illegible] gr.; 19 mars 2105 gr. (1).
7	2 févr.	1450	2,9	0,029	2,0	0,020	»	»	+	16 1/2 h.	» 3 févr. 992 gr. (compl. pulmon
8	14 sept.	2450	4,9	0,049	2 0	0,020	»	»	+	2 1/2 jours	» 17 sept. 2150 gr.
9	5 févr.	1386	3,4	0,034	2,5	0,025	»	»	+	< 15 j.	» 8 févr. 1295 gr.; 10 févr. 1220 gr.; 12 fév. 1163 gr.; 16 fév. 11[illegible] gr.; 19 fév. 1127 gr.; 20 fév. 1025 gr.
10	16 févr.	1310	3,9	0,039	3,0	0,030	»	»	+	28 h. env.	» 17 févr. 1232 gr. (compl. pulmon
11	6 févr.	1495	4,5	0,045	3,0	0,030	»	»	+	48 jours	» 8 févr. 1420 gr.; 10 févr. 15[illegible] gr.; 12 fév. 1016 gr.; 16 fév. 15[illegible] gr.; 19 fév. 1571 gr.; 23 fév. 15[illegible] gr.; 28 fév. 1651 gr.; 7 mars 16[illegible] gr.; 12 mars 1711 gr.; 26 mars 11[illegible] gr.
12	6 févr.	1208	4,5	0,045	3,5	0,035	»	»	+	72 h. env.	» 8 févr. 1214 gr.; 9 févr. 1113 gr.
13	10 févr.	1630	5,7	0,057	3,5	0,035	»	»	+	60 h. env.	» 13 févr. 1431 gr.
14	9 févr.	1603	6,4	0,064	4,0	0,040	»	»	+	< 13 1/2 h.	» 10 févr. 1315 gr.
15	7 févr.	1370	6,8	0,068	5,0	0,050	»	»	+	id.	» 8 févr. 1115 gr.

Si nous admettons même que les lapins des expériences 1 et 6 n'eussent pas succombé, ce qui est douteux, sur 15 expériences nous ne notons que deux survies, et il y eut 5 survies sur 30 expériences instituées sans antidote. (Tableau I).

(1) Les expériences 1 et 6 ont été instituées au début de notre étude, à un moment où nous n'avions pas encore reconnu la nécessité de l'observation prolongée des animaux empoisonnés par l'arsenic. Ils furent donc le 17 mars et le 19 mars employés à d'autres expériences de laboratoire. A en juger par les expériences 5 et 11 de ce tableau, et aussi par les expériences 2 et 3 du tableau III, on peut et doit se demander s'ils n'auraient pas succombé à la longue à l'intoxication chronique.

Nous devons en conclure que, quoad vitam, l'administration subséquente de l'antidote est inopérante en cas d'empoisonnement par la liqueur de FOWLER (1).

Toutefois, pour les doses relativement petites, celles, par exemple, jusqu'à 15 milligr. par kilogr. (expériences 2, 3, 4 et 5), il nous paraît manifeste que l'administration de l'antidote a eu pour effet de prolonger notablement la survie; à partir de 20, 25,30 milligr. par kilogr., la durée moyenne de survie des animaux traités par l'antidote est plus considérable, aussi, que celle des lapins ayant reçu, aux mêmes doses, le poison seul.

On pourrait se demander si la mort, survenant chez les animaux après un délai prolongé, par exemple jusqu'à 6 mois (exp. 5), est bien l'effet éloigné de l'empoisonnement arsenical : la constance des résultats d'une part, et de l'autre la survie des lapins observés en même temps dans le laboratoire, également pendant des mois et des années même, nous incitent à admettre que ces morts éloignées sont bien dues aux lésions consécutives de l'empoisonnement par l'arsenic. Au point de vue de la thérapeutique de l'empoisonnement arsenical, nous reviendrons d'ailleurs plus loin sur cette question.

3° *Liqueur de* FOWLER *et antidote, préalablement mêlés in vitro et administrés ensemble par la sonde.*

Dans les expériences du tableau précédent, l'antidote était administré déjà 5 minutes après le poison. Malgré ces conditions si favorables, qui ne se réaliseront qu'à titre exceptionnel dans la pratique, son action désintoxicante s'est montrée pour ainsi dire nulle vis-à-vis des doses relativement élevées, et il n'a pu que retarder la mort après l'administration de doses plus faibles. Comme l'absorption stomacale de certains poisons, et peut-être aussi de l'arsenic, se fait très vite, l'antidote aurait pu être inefficace parce qu'il arrivait trop tard sur les lieux; nous avons été amené ainsi à instituer une série d'expériences, où la dose de liqueur de FOWLER administrée était au préalable intimement mélangée avec 20 c.c. de l'antidote préparé de la manière sus-indiquée; cette quantité d'antidote est au moins suffisante pour fixer les doses totales de FOWLER administrées dans ces expériences (2).

En effet, si l'on filtre les mélanges ainsi faits, et qu'après acidification

---

(1) Cf. BUSCH : *Versuche über die Behandlung der Arsenikvergiftung.* Thèse de Bonn, 1893. Les expériences I et XI de cet auteur ne peuvent, certes, infirmer notre conclusion.

(2) Si l'on s'en tient aux strictes exigences de BUNSEN et BERTHOLD, le lapin 19 de ce tableau aurait, seul, reçu sensiblement moins que 10 parties d'antidote pour une de FOWLER.

par HCl du filtrat, on y fait passer un courant de H_2S, il ne se produit plus de précipité de sulfure : l'arsénite de K était donc bien complètement transformé en arsénite de fer insoluble, et prétendûment inoffensif. Mais cette dernière propriété ne s'est point trouvée vérifiée par l'expérimentation, comme le tableau III le démontre.

TABLEAU III. — *Liqueur de* FOWLER *et antidote préalablement mêlés in vitro et administrés ensemble par la sonde.*

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de liqueur de FOWLER administrée — par animal en c.c.	par animal As_2O_3 en gr.	par kilogr. en c.c.	par kilogr. As_2O_3 en gr.	Quantité d'antidote mélangée à la liq. de FOWLER pendant 5 min. in vitro et administrée avec elle par la sonde en c.c.	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
1	16 mars	1040	1,04	0,0104	1,0	0,010	20	+	85 h. env.	Poids : 20 mars 907 gr.
2	27 mars	2320	2,3	0,023	1,0	0,010	»	+	7 mois	» 12 avr. 2468 gr.; 20 avr. 2425 gr.; 10 mai 2460 gr.; 9 août 2580 gr., + le 30 oct. en cachexie.
3	14 mai	2330	2,3	0,023	1,0	0,010	»	+	142 jours	» 4 oct. 2025 gr.
4	14 sept.	1670	1,67	0,0167	1,0	0,010	»	+	37 jours	» 26 sept. 1600 gr.; 16 oct. 1302 gr. 20 oct. 1095 gr.; 21 oct. 1052 gr.
5	2 mars	1002	1,5	0,015	1,5	0,015	»	+	12 heures	» 1025 gr. (pneumonie).
6	28 avril	1890	2,8	0,028	1,5	0,015	»	+	3 1/2 jours	» 1 mai 1695 gr.
7	14 mai	2300	3,45	0,0345	1,5	0,015	»	—	> 163 j.	» 9 août 2545 gr.; 24 oct. 2783 gr.; (plus observé dans la suite).
8	14 sept.	1600	2,4	0,024	1,5	0,015	»	+	26 1/2 j.	» 26 sept. 1510 gr.; 11 oct. 1130 gr.
9	27 mars	2800	5,6	0,056	2,0	0,020	»	—	> 135 j.	» 12 avril 2635 gr.; 20 avril [illegible] gr.; 10 mai 2410 gr.; 9 août 2105 gr.; (très malade à cette date !).
10	5 juillet	1705	3,4	0,034	2,0	0,020	»	+	19 jours	» 7 juillet 1628 gr.; 10 juillet 1680 gr.; 17 juillet 1608 gr.; 24 juillet 1396 gr. +.
11	id.	1850	3,7	0,037	2,0	0,020	»	+	25 jours	» 7 juillet 1655 gr ; 10 juillet 1667 gr., 17 juillet 1557 gr.; 24 juillet 1628 gr.; 31 juillet 1348 gr. +.
12	27 avril	2430	6,07	0,0607	2,5	0,025	»	—	> 105 j.	» 10 mai 2345 gr.; 9 août 2445 gr.; (plus observé dans la suite).
13	5 juillet	2032	5,0	0,050	2,5	0,025	»	+	3 1/2 jours	» 6 juillet 2030 gr.; 7 juillet 1879 gr.; 8 juillet 1797 gr.; 9 juillet 1772 gr. +
14	id.	1830	4,5	0,045	2,5	0,025	»	+	7 jours	» 6 juillet 1787 gr.; 7 juillet 1684 gr.; 8 juillet 1620 gr.; 9 juillet 1580 gr.; 10 juillet 1539 gr.; 11 juillet 1395 gr.; 12 juillet 1118 +.
15	19 févr.	1233	3,7	0,037	3,0	0,030	»	+	84 heures	» 929 gr.
16	27 mars	2377	7,1	0,071	3,0	0,030	»	+	5 1/2 jours	» 1900 gr. (compl. pulmon.)
17	14 sept.	1892	5,67	0,0567	3,0	0,030	»	+	3 1/2 jours	» 1650 gr.
18	15 févr.	1637	5,7	0,057	3,5	0,035	»	+	36 heures	» 1427 gr.
19	10 févr.	1170	11,0	0,110	10,0	0,100	»	+	id.	» 1045 gr.

Sur les 19 expériences de ce tableau nous notons, peut-être faute d'observation plus prolongée, 3 survies assez longues (15, 20 et 25 milligr.), soit une de plus que dans le tableau II ; mais l'animal de l'expérience 18 (tableau I) survécut aussi à la dose de 15 milligr., au moins pendant 2 1/2 mois, et sans avoir reçu l'antidote; au surplus, comme tous les animaux ayant reçu 10 et 15 milligr. succombent, on ne peut pas tirer des

expériences 7, 9 et 12 une conclusion favorable à l'antidote, vu que les expériences analogues, 10 et 11 d'une part, 13 et 14 de l'autre, se sont terminées par la mort plus ou moins rapide de l'animal.

Au point de vue de la durée de survie, nous observons ici, tout comme dans le tableau II, que pour les doses de 10 à 15 milligr., la durée moyenne de survie est notablement plus longue lorsque, au lieu de l'arsénite de K soluble, on administre l'arsénite de fer insoluble. Aux doses de 30 milligr., la mort ne survient non plus qu'après un plus long délai; mais elle est certainement l'effet de l'arsénite de fer; c'est que celui-ci est dissous peu à peu, peut-être en majeure partie par les acides de l'estomac, et exerce ainsi son action toxique locale et générale(1). Sous l'influence de l'antidote, l'arsénite de K n'est pas transformé en une substance absolument inoffensive, mais seulement d'une relative innocuité. Pour empêcher l'intoxication, il faudrait pouvoir profiter de ce répit pour évacuer du tube digestif l'arsénite de fer.

B. — ANHYDRIDE ARSÉNIEUX ET ANTIDOTE DE L'ARSENIC.

BUNSEN et BERTHOLD, entre autres, admettent que As_2O_3, administré comme tel ou après dissolution, possède la même toxicité : « chez le lapin de tout âge, à jeùn ou non, 1/2 grain d'arsenic (0,03 gr.) en dissolution ou en poudre, amène la mort en 6—7 heures; 1/4 de grain est inoffensif chez le lapin adulte et ayant mangé; mais si à ces animaux, 8 jours après, on porte 1/4 de grain sous la peau, la mort survient en 10 jours par intoxication chronique(2). »

Comme on le voit par cet extrait, les auteurs ne tiennent pas compte non plus, dans l'évaluation de la dose mortelle, du poids des animaux; celui-ci n'est pas même indiqué dans leurs protocoles.

Pour ces raisons, et d'autres déjà mentionnées plus haut (page 417),

(1) Cf. SCHULTZ, qui se demandait déjà si l'arsénite de fer, malgré son insolubilité, ne deviendrait pas, par son séjour prolongé dans l'estomac, en fin de compte aussi toxique qu'As_2O_3 lui-même, et que toute la différence entre les deux consisterait seulement en ceci : qu'As_2O_3 agit vite, et que l'arsénite de fer n'agit qu'après séjour prolongé dans l'intestin, dissolution consécutive et résorption lente. (*Ueber das Eisenoxydhydrat als Antidotum gegen Vergiftung durch weissen Arsenik*, von Prof. Dr C. H. SCHULZ, zu Berlin; Hufeland's Jal Bd. 1, 1838. Ref. E. KUEHN in SCHMIDT's Jahrb., 1838, XX, S. 20—21.)

Cf. CAVENTOU d'autre part, qui a dit : Sachant très bien que les arsénites insolubles agissent comme poisons lorsqu'ils sont ingérés depuis plus ou moins de temps et qu'on empêche les animaux de vomir, j'ai pensé que cette action toxique tenait à une cause qui déterminait la solubilité de l'arsénite. (Gaz. méd. de Paris, 1847, p. 729) etc ..

(2) Loc. cit., p. 35.

nous avons d'abord établi par l'expérience la toxicité de As_2O_3 per os chez le lapin.

1° *Détermination de la dose mortelle d'anhydride arsénieux.*

La dose de l'anhydride, finement pulvérisé, étant pesée, on l'administre par la sonde stomacale munie d'un entonnoir, en rinçant l'appareil avec une quantité suffisante d'eau physiologique pour entraîner tout le poison dans l'estomac; d'autres fois, la poudre était enrobée par du papier à cigarettes ou de la mie de pain, et la boulette ainsi obtenue portée à l'aide d'une pince jusque dans le pharynx de l'animal; on doit évidemment surveiller, dans ce cas, que la déglutition de la boulette comme telle a eu lieu.

Le tableau IV réunit les expériences de cet ordre.

TABLEAU IV. — *Détermination de la dose mortelle d'anhydride arsénieux.*

No	Date de l'expérience	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 administrée par animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 administrée par kilogr. en gr.	Résultat Survie — Mort +	Durée de la survie	OBSERVATIONS
1	8 nov. 1900	2212	0,022	0,010	—	> 133 j.	Poids : 27 nov. 2385 gr.; 28 déc. 2195 gr.; 31 janv. (1901) 2550 g[illegible] 11 mars 2625 gr; 21 mars 2675 gr (plus observé dans la suite).
2	9 oct. 1901	1220	0,012	0,010	—	> 83 j.	» 12 oct. 1164 gr.; 15 oct. 1300 gr.; 20 oct. 1274 gr.; 25 [illegible] 1310 gr.; 30 oct. 1318 gr.; 4 nov. 1314 gr.; 5 nov. [illegible] 13 nov. 1302 gr.; 29 nov. 1292 gr.; 11 déc. 1332 gr.
3	15 oct. 1901	1218	0,012	0,010	—	> 77 j.	» 20 oct. 1302 gr.; 25 oct. 1250 gr.; 30 oct. 1210 gr.; 5 [illegible] 1170 gr.; 10 nov. 1180 gr.; 20 nov. 1244 gr.; 29 nov. [illegible] 11 déc. 1258 gr.
4	19 juin 1900	2247	0,030	0,013	—	> 22 j.	» 20 juin 2285 gr.; 21 juin 2197 gr.; 11 juillet 1254 gr. (p[illegible] observé dans la suite).
5	12 nov. 1900	1130	0,017	0,015	—	> 80 j.	» 19 nov. 1010 gr.; 27 nov. 1050 gr; 28 déc. 1255 gr; 31 ja[illegible] (1901) 1350 gr.; (plus observé dans la suite).
6	26 mars 1901	2265	0,034	0,015	—	> 84 j.	» 1 avr. 1995 gr.; 15 avr. 2000 gr.; 18 juin 2003 gr.; (p[illegible] observé dans la suite).
7	15 oct. 1901	1490	0,022	0,015	—	> 92 j.	» 20 oct. 1429 gr.; 25 oct. 1510 gr.; 31 oct. 1518 gr.; 10 n[illegible] 1513 gr.; 20 nov. 1528 gr.; 29 nov. 1557 gr.; 11 déc. [illegible]
8	26 mars 1901	1895	0,028	0,015	+	32 1/2 j.	» 1 avr. 1760 gr.; 15 avr. 1415 gr.; 29 avr. 1270 gr.
9	27 nov. 1900	1630	0,032	0,020	—	> 122 j.	» 28 déc. 1480 gr.; 11 mars (1901) 1575 gr.; 21 mars 150[illegible] 29 mars 1560 gr.; (plus observé dans la suite).
10	15 oct. 1901	1522	0,030	0,020	—	> 92 j.	» 20 oct. 1387 gr.; 25 oct. 1517 gr.; 31 oct. 1570 gr.; 10 n[illegible] 1640 gr.; 20 nov. 1683 gr.; 29 nov. 1690 gr.; 11 déc. [illegible]
11	8 nov. 1900	2285	0,045	0,020	+	2 jours	» 2118 gr.
12	26 mars 1901	2010	0,040	0,020	+	2—2 1/2 j.	» 28 mars 1854 gr.; 29 mars 1798 gr.
13	9 oct. 1901	1375	0,027	0,020	+	3 1/2 j.	» 10 oct. 1380 gr.; 11 oct. 1320 gr.; 12 oct. 1250 gr.; 13 [illegible] + 1200 gr.
14	12 déc. 1900	1340	0,0335	0,025	+	< 12 h.	» 1103 gr.
15	26 mars 1901	2370	0,059	0,025	+	2—2 1/2 j.	» 28 mars 2163 gr.; 29 mars 2000 gr.
16	9 oct. 1901	1410	0,035	0,025	+	48 heures	» 10 oct. 1450 gr.; 11 oct. 1304 gr.; + le soir 1280
17	id.	1623	0,048	0,030	+	< 60 h.	» 10 oct. 1618 gr.; 11 oct. 1500 gr.; 12 oct. + 1320 gr.

Comme on devait s'y attendre, la dose mortelle de As_2O_3 comme tel est manifestement supérieure à celle de As_2O_3 sous forme de $KAsO_2$; dans les limites de la durée d'observation, nous pouvons dire que : à 15 milligr. on note 3 survies sur 4, et 2 sur 5 à 20 milligr.; au delà, la mort est la

règle (1). Si l'on admet que les animaux de BUNSEN et BERTHOLD aient eu un poids moyen de 2 kilogrammes, la dose de 30 milligr. par animal correspond à 15 milligr. au kilogr.; les animaux recevant cette dose survivent dans les trois quarts des cas.

L'antidote permet-il d'élever encore la dose mortelle de As_2O_3, de le rendre plus inoffensif?

2° *Influence de l'antidote de l'arsenic sur l'empoisonnement par l'anhydride arsénieux.*

Si l'on mélange in vitro de la poudre d'As_2O_3 à de l'antidote, il ne se produit aucune réaction sensible; l'hydrate ferrique ou l'oxyde d'arsenic, si pas les deux à la fois, doivent être dissous avant qu'il puisse se former de l'arsénite de fer. L'administration du mélange de la poudre arsenicale et de l'antidote n'avait donc pas sa raison d'être; nous avons seulement, après avoir administré la dose d'As_2O_3, infusé par la sonde, et à des intervalles quelque peu variables, des doses d'antidote progressant avec celles du poison, ainsi que l'indique le tableau V.

Si l'on compare le tableau V au tableau IV, on arrive à cette conclusion assez inattendue : l'anhydride arsénieux se montre plus toxique chez les animaux recevant l'antidote. En effet, en dessous de 15 milligr., l'anhydride seul n'est pas mortel; à la dose de 15 et même au-delà, comme nous l'avons dit, on constate encore des survies. Or, chez les animaux recevant l'antidote après l'anhydride, des cas de mort se sont produits en dessous de 15, et à partir de 15 nous n'avons observé aucun cas de survie, à l'exception de l'expérience 13, que nous mentionnons également, comme, du reste, toutes celles que nous avons faites, (à moins qu'une faute reconnue au cours de l'expérience, ou un état pathologique étranger à l'empoisonnement n'en ait imposé l'élimination).

(1) La dose mortelle par kilogramme d'animal, pour l'anhydride arsénieux administré comme tel, est donc à peu près double de celle de As_2O_3 administré sous forme de liqueur de FOWLER. En tout cas, l'indication de KUNKEL (Handbuch der Toxicologie, Jena, 1899, p. 262) qui dit : « Les lapins meurent endéans 3 à 6 heures par 1 centigr. de As_2O_3 » est fautive. Alors même que les lapins visés par l'auteur ne pèseraient qu'un kilogramme et que l'acide arsénieux serait administré en solution alcaline, la dose de 3 centigr. par kilogramme, donnée à l'intérieur, ne tue pas encore aussi rapidement. (Voir tableau I). Cet auteur ajoute, en citant SAIKOWSKY (VIRCHOW'S Archiv, vol. 34) : « des doses plus petites provoquent la mort seulement après quelques jours »; cette citation est absolument erronée, puisque SAIKOWSKY (loc. citat p. 76) dit qu'il répétait pendant deux à trois jours la dose de 2 centigr. par animal d'acide arsénieux en poudre : la dose de 1 centigr. par kilogramme de lapin ne provoque pas la mort. (Voir tableau IV, expériences 1, 2, 3).

L'animal de cette expérience 13, tout en ayant reçu, croyons-nous, 50 milligr. par kilogr., survivait encore après 5 mois, contrairement à ceux de toutes les autres expériences. Y-a-t-il eu erreur de pesée, perte de substance pendant l'administration? Nous ne saurions le dire. Ou bien, puisque l'animal, pendant les premiers jours qui suivent l'administration,

TABLEAU V. — *Influence de l'antidote sur l'empoisonnement par l'anhydride arsénieux.*

No	Date de l'expérience	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 ingérée par animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 ingérée par kilogr. en gr.	Quantité d'antidote donnée en c.c.	Mode d'administration de l'antidote	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
1	11 mai 1901	1409	0,014	0,010	20	2' après en une fois	— (?)	> 60 j.	Poids : 12 mai 1345 gr.; 20 mai [illegible] 30 mai 1035 gr.; 10 juin [illegible] 11 juill. 1100 gr. (plus obs[illegible] dans la suite).
2	30 avril	1400	0,014	0,010	»	id.	+	3 1/2 j.	» 1 mai 1360 gr.; 2 mai [illegible] 3 mai 1275 gr.; 4 mai [illegible]
3	25 avril	1355	0,020	0,015	»	5' id.	+	4 jours	» 26 avr. 1245 gr.; 27 avr. [illegible] 28 avr. 1184 gr.; 29 avr. [illegible] 30 avril 910 gr.
4	26 mars	2390	0,036	0,015	»	8' id.	+	25 jours	» 1 avril 2274 gr.; 10 avril [illegible] 20 avril 1260 gr.
5	27 mars	1995	0,040	0,020	»	2' id.	+	6—7 j.	» 28 mars 1971 gr.; 29 mars [illegible] 30 mars 1950 gr.; 31 mars [illegible] 1 avr. 1807 gr.; 2 avr. 172[illegible]
6	27 mars	2280	0,045	0,020	»	3' id.	+	12 jours	» 28 mars 2200 gr.; 29 mars [illegible] 30 mars 2028 gr.; 31 mars [illegible] 1 avr. 1850 gr.; 2 avr. [illegible] 3 avr. 1800 gr.; 4 avr. [illegible] 5 avr. 1809 gr.; 6 avr. [illegible] 7 avr. 1580 gr.; 8 avr. [illegible]
7	27 mars	2080	0,052	0,025	»	4' id.	+	42 heures	» 28 mars 2015 gr.; 29 mars [illegible]
8	21 mars	2675	0,066	0,025	»	3' id.	+	4 jours	» 22 mars 2685 gr.; 23 mars [illegible] 25 mars 2595 gr.; 26 mars [illegible]
9	id.	2275	0,068	0,030	»	5' id.	+	4 1/2 j.	» 22 mars 2267 gr.; 23 mars [illegible] 25 mars 2045 gr.; 26 mars [illegible]
10	10 janv. 1901	982	0,029	0,030	»	5' id.	+	12 heures	» 873 gr.
11	14 déc. 1900	1855	0,075	0,040	30	10' id.	+	36 heures	» 1642 gr.
12	24 oct. 1900	2783	0,140	0,050	50	10 c.c. 5' après et 25' après 40 c.c.	+	3 jours	» 25 oct. 2475 gr.; 28 oct. [illegible]
13	23 oct.	2415	0,120	0,050	»	par 10 c.c. toutes les 5'	—	> 149 j.	» 24 oct. 2372 gr.; 25 oct. [illegible] 30 oct. 2195 gr.; 7 nov. [illegible] 19 nov. 2200 gr.; 27 nov. [illegible] 29 déc. 2195 gr.; 11 mars [illegible] 2520 gr.; 21 mars [illegible] gr. [illegible] observé dans la suite).
14	27 nov.	1860	0,130	0,070	30	10' après en une fois	+	2 1/2 j.	» 1585 gr.
15	8 nov.	2360	0,240	> 0,100	50	1' id.	+	1 1/2 j.	» 2000 gr.

a présenté une perte de poids assez notable et que d'autre part il eût une diarrhée manifeste et assez prolongée, on peut se demander si, accidentellement, il n'y a pas eu évacuation rapide d'une notable fraction du poison. Rappelons ici, — nous le signalons déjà plus haut — que la diarrhée est un symptôme constant de l'intoxication arsenicale : l'augmentation de la péristaltique, une sécrétion gastro-intestinale plus abondante, l'évacuation de selles plus molles, quasi liquides, peuvent évidemment avoir

pour effet, au moins à l'occasion, d'entraîner rapidement des parties notables du poison, et de l'évacuer comme tel. C'est peut-être là un des facteurs de la variabilité de la toxicité de l'arsenic.

Aussi bien, la survie du lapin 13 (tableau V) doit être considérée comme fortuite, et d'après les autres expériences de ce tableau, nous devons conclure que l'antidote de l'arsenic, loin d'être utile, de sauver les animaux, de prolonger au moins leur existence, est au contraire nuisible, et précipite la mort. (S'il est vrai que dans certaines expériences du tableau V, la survie est plus longue que dans les expériences correspondantes du tableau IV, dans ce dernier tableau nous notons une série de survies définitives, alors que tous les animaux du tableau V — sauf le 1 et le 13 — meurent, et la plupart rapidement).

Cette toxicité plus grande d'As_2O_3 en présence de l'antidote est peut-être due au fait sur lequel PH. DE CLERMONT et J. FROMMEL appelaient déjà l'attention en 1878 : « Lorsqu'on ajoute de la magnésie à de l'eau tenant en suspension du sulfure d'arsenic, celui-ci est presque instantanément décoloré, et il se forme deux combinaisons : un sulfarsénite de magnésie $Mg_3(AsS_3)_2$, soluble dans l'eau, et un arsénite, $MgHAsO_3$, insoluble(1). Le fait est exact, comme nous l'avons pu vérifier, et le filtrat de ce mélange contient de l'arsenic qu'on peut déceler par les moyens habituels.

Si l'As_2O_3, administré per os, devient à un moment donné du As_2S_3, — L. A. BUCHNER(2), entre autres, prétend avoir constaté sa présence chez une personne empoisonnée par As_2O_3, — le magnésie, qui fait partie de l'antidote actuellement officinal, aurait pour conséquence de solubiliser le composé arsenical, et de le rendre ainsi plus toxique.

Quoi qu'il en soit de ces interprétations, en présence de nos résultats, contradictoires, au moins en apparence, de ceux sous l'égide desquels l'antidote de l'arsenic a fait son entrée dans le monde médical, nous avons tenu à analyser et à refaire exactement les expériences de BUNSEN et BERTHOLD.

L'antidote expérimenté et recommandé par ces auteurs était préparé de la manière suivante(3) : une solution de sulfate ferreux pur est oxydée

---

(1) Sur la valeur de la magnésie comme antidote de l'acide arsénieux. Note de MM. PH. DE CLERMONT et J. FROMMEL. (Comptes-rendus des séances de l'Académie des Sciences de Paris. Vol. 87, Juillet-Décembre 1878, pp. 332-333).

(2) Neues Repertorium der Pharmacie, t. XVII, p. 386.

(3) Loc. cit., p. 20.

à chaud par HNO_3, précipitée ensuite par NH_3, et l'hydrate ferrique lavé par décantation.

Pour prouver l'activité de cet antidode, ils ont institué une série d'expériences, partie sur des chiens, — nous parlerons plus loin de celles-ci, — partie sur des lapins, et les expériences relatées sur ces derniers sont au nombre de 4 [1].

Pour un premier lapin (nº 23) la dose d'As_2O_3 dissous dans l'eau (à l'aide d'ammoniaque) fut de 0,06 gr. par animal.

Chez les trois autres, la dose d'As_2O_3 administré en poudre était de 0,03 gr. par animal (expér. 24, 25, 26); immédiatement après, 15 minutes après, respectivement et après une heure, fut donnée une toujours même quantité d'antidote, soit 0,6 gr. en Fe_2O_3 (plus quelques gouttes d'ammoniaque dans l'expérience 24).

Le premier animal fut tué après 7 jours, et l'autopsie ne révéla, paraît-il, aucune lésion.

Les trois autres sont renseignés comme ayant survécu.

Nous avons, d'une part, préparé cet antidote ne renfermant que de l'hydrate ferrique, exactement d'après les indications des auteurs. D'autre part, nous avons choisi des animaux de poids variant entre 1200 et 2600 gr. environ, et leur avons administré 0,03 ou 0,06 gr. d'As_2O_3 comme tel, ou en solution fowlérienne; et cela avec le résultat indiqué dans les tableaux VI et VII ci-dessous.

TABLEAU VI. — *Liqueur de* Fowler *et antidote de* Bunsen *et* Berthold.

Nº	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 (Liq. de Fowler) administrée		Quantité d'antidote en Fe_2O_3	Mode d'administraton de l'antidote	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	Observations
			par animal en gr.	par kilogr. en gr.					
1	12 juin	1845	0,03	0,016	0,6	Sondage, 20' après	+	< 3 jours	Poids : 1740 gr.; 1625 gr.; 151[illegible] gr.
2	11 »	1560	0,03	0,020	0,6	Sondage, après mélange in vitro	+	15 jours	» 1547 gr.; 1420 gr.; 144[illegible] gr. [illegible] 1343 gr.; 1317 gr.; 12[illegible] gr. [illegible] 1180 gr.; 1100 gr.; 11[illegible] gr. [illegible] 1104 gr.; 1075 gr.; 10[illegible] gr. [illegible]
3	12 »	1575	0,03	0,020	0,6	Sondage, 35' après	+	1 ½ jour	» 1420 gr.; 1378 gr. +

TABLEAU VII. — *Anhydride arsénieux et antidote de* BUNSEN *et* BERTHOLD.

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 administrée (poudre) par animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 administrée (poudre) par kilogr. en gr.	Quantité totale d'antidote Fe_2O_3	Mode d'administration de l'antidote	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
1	12 juin	2573	0,03	0,012	0,6	Sonde, immédiatement après	—	> 29 j.	Poids : 2554 gr.; 2560 gr.; 2595 gr.; 2610 gr.; 2572 gr.; 2012 gr.; 2008 gr.; 2031 gr.; 2027 gr.; 2570 gr.; 11 juill. 2703 gr.; (plus observé dans la suite).
2	19 »	2045	0,03	0,015	0,6	id.	—	> 22 j.	» 2143 gr.; 2100 gr.; 2113 gr.; 2146 gr.; 2148 gr.; 2150 gr.; 2150 gr.; 2157 gr.; 2120 gr.; 11 juill. 1105 gr. (plus observé dans la suite).
3	8 »	1655	0,03	0,018	0,6	Sonde, 15′ après	—	> 33 j.	» 1690 gr.; 1660 gr.; 1572 gr.; 1589 gr.; 1538 gr.; 1534 gr.; 1578 gr.; 1490 gr.; 1455 gr.; 1478 gr.; 1500 gr.; 1500 gr.; 1500 gr.; 1505 gr.; 1482 gr.; 1488 gr.; 1473 gr.; 1474 gr.; 1455 gr.; 1420 gr.; 11 juill. 1474 gr. (plus observé dans la suite).
4	8 »	1470	0,03	0,020	0,6	Sonde, immédiatement après	+	< 6 jours	» 1472 gr.; 1434 gr.; 1445 gr. 1430 gr.; 1347 gr.; 1260 gr.
5	6 »	1410	0,03	0,021	0,6	Sonde, 2′ après	+	2 1/2 j.	» 1310 gr.; 1300 gr.; 1185 gr.
6	12 »	1210	0,03	0,025	0,6	Sonde, 1 h. après	—	> 29 j.	» 1224 gr.; 1280 gr.? 1314 gr.; 1233 gr.; 1190 gr.; 1191 gr.; 1202 gr.; 1222 gr. 1247 gr.; 1275 gr.; 1208 gr.; 1200 gr.; 1208 gr.; 1260 gr.; 1280 gr.; 1265 gr.; 11 juillet 1313 (plus observé dans la suite).
7	5 »	1710	0,06	0,035	0,6	Sonde, 1′ après	+	4 2/1 j.	» 1620 gr.; 1635 gr.; 1658 gr.; 1540 gr.; 1450 gr.

Comme on voit, tous les animaux ayant reçu la dose totale de 0,06 gr., et même ceux n'ayant reçu en tout que 0,03 gr. sous forme de solution, ont succombé. L'expérience 4, tableau VI, se rapproche le plus de l'expérience 23 de BUNSEN et BERTHOLD; il est possible qu'en donnant à un lapin de 2500—3000 gr. la dose de 6 centigr. de FOWLER, puis l'antidote, il survive 7 jours et davantage, mais la survie définitive ne serait en tout cas qu'exceptionnelle (cf. expér. 9 et 11, tableau II). L'hydrate ferrique seul a tout au plus la propriété de retarder la mort comme le fait pour les petites doses le mélange ferrico-magnésien.

Sur les 7 animaux empoisonnés par As_2O_3 en nature (tableau VII), 4 survivaient encore le 11 juillet (l'observation a dû être interrompue par les vacances; fin septembre tous étaient morts). Seulement, si nous admettons même que ces animaux eussent survécu de façon définitive, faisons remarquer que trois d'entre eux n'ont reçu que 12, 15 et 18 milligr. par kilogramme; or, dans le tableau IV, nous avons 6 animaux ayant reçu les mêmes doses sans antidote, et qui survécurent aussi. Il ne reste donc que la seule expérience 6 qui plaiderait quelque peu en faveur de l'efficacité de l'antidote. Mais ce n'est pas sur une seule expérience, contredite par tant d'autres, qu'on puisse se baser pour conclure à l'utilité de l'antidote. Vu l'ensemble de nos expériences, nous admettons le contraire.

Quoique cela n'ait pas d'intérêt pratique, faisons remarquer que si on compare d'une part la survie déjà assez longue des lapins 1, 2, 3 et 6 du tableau VII, avec la mort relativement rapide des animaux des expériences 2 à 8 (sauf 4) du tableau V, on est tenté de dire que l'hydrate ferrique seul, contrairement au mélange ferrico-magnésien, n'augmente pas la toxicité d'As_2O_3, ce qui rend plus probable l'action dissolvante de MgO sur l'arsenic, que nous signalions déjà plus haut(1).

En résumé, des expériences qui précèdent, il résulte que l'antidote officinal de l'arsenic, en cas d'empoisonnement par As_2O_3, loin de sauver ou de prolonger au moins la vie, l'abrège; que la mort par la liqueur de Fowler est retardée par ce même antidote, pour les petites doses au moins, sans qu'il y ait survie définitive. Bref, l'arsénite de fer se formant peut-être dans l'un comme dans l'autre cas, possède une toxicité intermédiaire entre celle de la liqueur de Fowler et de l'anhydride arsénieux. Cet arsénite, étant relativement peu soluble, augmente, en cas d'empoisonnement fowlérien, les chances d'une intervention efficace par les méthodes évacuantes. Malheureusement, en ce qui concerne les vomitifs, aucun d'entre eux n'agit sur le lapin; ce réflexe défensif paraît lui faire absolument défaut. Qui plus est, cet animal, qui présente si fréquemment de la diarrhée à l'état pathologique, est quasi insensible à tous nos purgatifs. Nous avons l'un après l'autre essayé, et cela à des doses très élevées, les purgatifs salins, cathartiques et drastiques(2) : on parvient à empoisonner l'animal, mais non à produire une énergique évacuation alvine.

Nous n'avons donc pu démontrer par l'expérimentation chez le lapin jusqu'à quel point la seule évacuation stomacale par les vomitifs, l'exoné-

---

(1) S'appuyant sur certaines expériences, on a recommandé comme antidotes de l'arsenic diverses autres préparations ferrugineuses (Cf. Köhler : *Ueber die Anwendbarkeit des löslichen Eisenoxydhydrates (Eisenzücker) als Antidot in Fällen von Arsenvergiftung.* Berl. Kl. Woch., n° 35, S. 373, 1869, etc.). Nous ne pouvons évidemment émettre d'opinion motivée sur leur valeur. En tous cas, ils n'ont point supplanté l'antidote à l'oxyde ferrique dont nous avons mis à épreuve l'efficacité dans les nombreuses expériences que nous venons de relater.

(2) Sulfate de soude à des doses de 10 et 30 gr. par animal; sulfate de magnésie à raison de 5. 10, 20 et 30 gr. par animal; magnésie calcinée 1,50 et 3 gr. par animal; calomel 10, 20, 50 centigr. par animal; follicules de sené 1 et 2 gr. en décocté; huile de croton 1 à 5 gouttes; huile de ricin 20—30 gr.; aloès 0,10 et 0,20 gr.; acide cathartinique 10 centigr. par voie gastrique; — lavements enfin : eau 60 c.c.; solution physiologique 50 c.c.; glycérine 10 et 20 c.c.; acide cathartinique 10 centigr.; — et injections hypodermiques de physostigmin. salicylic. 0,2 et 0,3 milligr. et de pilocarpine 1 centigr.

ration de l'intestin par les purgatifs, seules ou combinées avec l'administration de l'antidote, sont capables de combattre l'empoisonnement arsenical.

DEUXIÈME PARTIE.

Expériences sur le chien.

L'antidote primitif de Bunsen et Berthold, ainsi que l'antidote modifié dans la suite par l'addition de magnésie, nous ayant donné chez le lapin des résultats négatifs, nous avons voulu vérifier aussi son efficacité prétendûment positive chez le chien, (en prenant ici, comme chez le lapin, un animal neuf pour chaque expérience. Il n'y a d'exception que pour les deux premiers animaux du tableau VIII.)

Bunsen et Berthold[1], Rouyer[2], Mario Serena[3], donnant à ce sujet des chiffres divergents, nous avons dû commencer également ici par déterminer la dose mortelle des composés arsenicaux per os.

Nous eûmes recours, d'abord, aux mêmes modes d'administration que chez le lapin; afin d'empêcher le vomissement, nous avons mis en œuvre toute espèce d'artifices indiqués sur les divers tableaux, dans la colonne ad hoc. Les expériences ainsi faites en vue de déterminer la toxicité de la liqueur de Fowler sont brièvement résumées dans le tableau VIII. Les chiens de cette série, comme ceux des tableaux IX à XII inclus, reçevaient le matin, vers 9—10 heures, leur ration habituelle de pain de seigle; ils étaient mis en expérience d'ordinaire vers 4—5 heures du soir; en général leur estomac renfermait encore des masses alimentaires, ainsi que le démontrent les matières vomies par après.

Comme on voit, le Fowler donné par la sonde, détermine des vomissements au bout de plusieurs minutes déjà à quelques heures (expériences 1^a, 2^a, 3, 4). Croyant le sondage susceptible de contribuer, au moins, à éveiller le réflexe, nous avons tenté divers mélanges et enrobages. Le Fowler, mélangé à du lait, (expériences 1^b, 2^b) ou incorporé dans de la mie de pain (expérience 5) fut également rejeté. Les pilules kératinisées avec un corps gras comme excipient, et préparées d'après la formule

u. f. inde pil nº 1, (soit un mélange d'anhydride arsénieux et de carbonate potassique, non leur combinaison sous forme d'arsénite), ne donnèrent pas de meilleur résultat (Cf. exp. 6).

TABLEAU VIII. — *Détermination de la dose mortelle de Liqueur de* Fowler *par voie stomacale.*

Nº	Date de l'expérience	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Fowler administrée — par animal en c.c.	par animal en gr.	par kilogr. en c.c.	par kilogr. en gr.	Résultat — Survie + Mort	Mode d'administration	Durée d'observation	Observations
1	(1900) a) 22 févr.	4700	4,7	0,047	1	0,010	—	Sondage	12 jours	Vomissements la nuit. Poids : 20 fév. 4200 gr.
	b) 6 mars	3935	19,6	0,196	5	0,050	—	dans du lait	14 »	Vomissements au bout de 10 à 15 minutes.
	c) 20 mars	3500	—	0,040	—	0,0114	+	pilules kératinisées	46 »	Pas constaté de vomissements. Mort en cachexie.
2	a) 22 févr.	3550	10,65	0,1065	3	0,030	—	sondage	12 »	Vomissements la nuit. Poids 20 fév. 3000 gr.
	b) 6 mars	3465	17,3	0,173	5	0,050	—	dans du lait	14 »	Vomissements au bout de 20 à 25 minutes.
	c) 20 mars	3410	—	0,100	—	0,029	—	pilules kératinisées	> 7 mois	Pas constaté de vomissements
3	28 févr.	2955	14,7	0,147	5	0,050	+	sondage	25 jours	Vomissements et diarrhée pendant 2 jours; remange le 2 mars revomit le 23 ; malade les 24 et 25, + le 20. Poids : 2007 gr
4	3 mars	4620	23,10	0,231	5	0,050	+	id.	4 mois	Vomit 5 minutes après Mort en cachexie.
5	25 oct.	4400	0,66	0,066	1,5	0,015	+	mie de pain	51 jours	Vomit 1 à 2 1/2 heures après l'expérience ; remange le 27 Poids : 31 oct. 3000 gr.; 3 nov 3550 gr.; 8 nov. 3000 gr.; 1 déc 2700 gr.; + le 10 déc Poids 2172 gr.
6	(1901) 23 sept.	3100	—	0,050	—	0,016	—	pilules kératinisées	2 jours seulement	Vomit après 2 heures environ.
7	18 sept.	5000	2,5	0,025	0,5	0,005	—	injecté dans des cubes de viande	12 jours	Diarrhée, pas de vomissements
8	id.	5500	5	0,050	0,9	0,009	—	id.	7 »	Vomissements (viande, bile, mucosites), et diarrhée dans la nuit.
9	id.	7000	1 (sol. conc.)	0,100	0,14 (sol. conc.)	0,014	—	id.	48 »	Vomissements comme le précédent, et un peu de diarrhée
10	19 sept.	6000	20	0,020	3,3	0,033	—	id.	50 »	Vomit après 7 heures. Vomissements et diarrhée le 20 sept.
11	id.	5700	20	0,020	3,5	0,035	—	id.	34 »	Vomissements et diarrhée.
12	id.	5000	2 (sol. conc.)	0,200	0,4 (sol. conc.)	0,040	—	id.	11 »	Vomissements au bout de 3/4 d'heure : remange sa viande et la revomit avec bile et mucosites. Diarrhée.

Mario Serena (d'après des renseignements personnels) injectait des solutions concentrées d'arsénite de potassium dans des petits cubes de viande qu'il mêlait à la pâtée des animaux. [Bunsen et Berthold aussi (loc. citat. p. 80) ont employé des mélanges de viande et bouillon avec As_2O_3 et oxyde de fer]. Les 6 essais par nous tentés dans cette voie figurent sous les

numéros 6 à 12 (tableau VIII); ils furent également (à part 7) suivis de vomissements.

Ceux-ci se produisent encore quand on administre l'antidote après le Fowler (tableau IX, exp. 1), même quand on donne le mélange (tabl. IX, exp. 2); enfin l'antidote seul, tout en étant inoffensif, peut provoquer le vomissement aussi (tableau IX, expér. 4).

TABLEAU IX. — *Liqueur de* Fowler *et antidote administrés successivement (exp. 1), ou en mélange (exp. 2); antidote infusé seul (exp. 3, 4 et 5).*

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Fowler administrée — par animal — en c.c.	par animal — As_2O_3 en gr.	par kilogr. — en c.c.	par kilogr. — As_2O_3 en gr.	Mode d'administration	Quantité d'antidote en c.c.	Mode d'administration	Résultat — Survie + Mort	OBSERVATIONS
1	11 oct.	3100	4,6	0,046	1,5	0,015	viande	20	viande	+	Vomissements. Poids: 16 oct. 2750 gr. + le 21 au matin.
2	19 sept.	2800	8,4	0,084	3	0 030	Sonde	50	sonde	—	Vomit le tout, mêlé à des matières alimentaires, en 2 fois, après 3 et 10 minutes. Observé 4 jours.
3	17 sept.	5000						50	»	—	Pas de vomissements. Observé 1 jour.
4	19 sept.	2100						50	»	—	Vomit après 10 minutes. Observé 4 jours.
5	3 oct.	4100						50	dans 100 gr. de viande bouillie et hachée	—	Ne mange d'abord que la moitié et avec méfiance; vide son écuelle peu après. Bien le lendemain, mange. Observé 21 jours.

Voici, maintenant, deux séries d'expériences, parallèles aux deux séries précédentes, mais où l'arsenic (As_2O_3) fut administré en nature, soit par la sonde (celle-ci étant rincée ensuite), soit incorporé à du pain, de la viande, ou enclos dans des capsules de gélatine.

Comme l'indique la colonne des observations, les petites doses (jusque 30 milligr.) ne déterminent pas, en général, le vomissement; les doses plus élevées le provoquent au bout de quelques minutes à plusieurs heures. Il en est encore de même quand on donne, immédiatement après l'anhydride arsénieux, l'antidote.

Par conséquent, quoique l'on fasse (estomac rempli d'aliments, enrobages de toutes sortes, etc.) l'anhydride arsénieux comme la liqueur de Fowler, arrivé dans l'estomac du chien, provoque, à partir d'une certaine dose, d'une manière presque invariable le vomissement, en général avec d'autant plus de rapidité que la dose est plus élevée, et dans ce cas, la survie devient presque la règle (50 à 100 milligr. par kilogr.) En dessous de 50 milligr. par kilogr. malgré le vomissement, on constate tantôt des survies, au moins assez prolongées, tantôt la mort à des intervalles très irréguliers. En un mot, il est impossible, malgré les nombreuses expériences des tableaux VIII et X de fixer, fut-ce approximativement, la dose mortelle

TABLEAU X. — *Détermination de la dose mortelle d'anhydride arsénieux par voie stomacale.*

N°	Date de l'expérience	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 administrée par animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 administrée par kilogr. en gr.	Mode d'administration	Résultat — Survie + Mort	Durée d'observation	OBSERVATIONS
1	12 sept. 1901	4700	0,047	0,010	sondage	—	18 jours	Diarrhée, pas de vomissements. Poids : le 17 sept 5000 gr.
2	25 oct. 1900	3500	0,0525	0,015	pilule de pain	+	65 »	Pas de vomissements; selles liquides; remange le 27. Poids : 31 oct. 3148 gr.; 3 nov. [illegible] gr.; 8 nov. 3300 gr.; 1 déc. 3000 gr.; 17 déc. [illegible] gr.; 29 déc. 2250 +.
3	12 sept. 1901	5700	0,114	0,020	id.	—	13 »	Un peu de diarrhée. Pèse 5500 gr. le 5e jour.
4	3 nov. 1900	6800	0,136	0,020	id.	+	65 »	Diarrhée dans la nuit, pas de vomissements; assez bien et remange les jours suivants. Poids : 8 nov 6800 gr.; 1 déc. 4800 gr.; + 8 janv. (1901) [illegible] gr.
5	7 nov. 1900	4750	0,119	0,025	id.	+	7 »	Malade 2 jours; assez bien et remange les jours suivants. Mort avec symptômes de gastro-entérité hémorrhagique.
6	20 sept. 1901	3800	0,114	0,030	viande	—	21 »	Poids : le 25 sept. 3600 gr.
7	13 sept. »	5400	0,162	0,030	pain	+	2 1/2 »	Diarrhée la nuit; vomit, le lendemain, l'eau qu'il boit.
8	13 » »	7100	0,284	0,040	id.	—	12 »	Id. id.
9	20 » »	4700	0,188	0,040	viande	+	1 mois	Vomissements et diarrhée la nuit. Mort en cachexie environ un mois après.
10	13 » »	5200	0,260	0,050	pain	+	1 1/2 j.	Diarrhée dans la nuit; malade le 14, refuse de boire et manger; trouvé mort le lendemain. Poids : 4000 gr.
11	17 » »	7500	0,375	0,050	id.	—	8 jours	Vomit au bout de 35 minutes.
12	21 » »	6000	0,300	0,050	id.	—	6 »	Après 6 1/2 heures vomissements alimentaires, puis muco-bilieux.
13	23 » »	2150	0,107	0,050	capsule de gélatine	+	7 »	Pas de vomissements, au moins dans les premières heures; dévoiement, refuse de manger, maigrit rapidement et meurt.
14	25 » »	3600	0,216	0,060	viande	—	16 »	Vomit moins de 4 heures après.
15	25 » »	5000	0,350	0,070	id.	+	2 »	Vomissements et diarrhée la nuit.
16	25 » »	5500	0,440	0,080	id.	—	28 »	Vomissements et diarrhée dans la nuit.
17	25 » »	6700	0,603	0,090	id.	—	35 »	Idem.
18	25 » »	6700	0,670	0,100	id.	—	44 »	Vomit 6 1/2 heures après l'expérience.

TABLEAU XI. — *Anhydride arsénieux et antidote.*

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	As_2O_3 administré Quantité totale en gr.	As_2O_3 administré Quantité par kil. en gr.	Mode d'administration	Quantité d'antidote en c.c.	Mode d'administration	Résultat — Survie + Mort	Durée d'observation	OBSERVATIONS
1	11 oct.	4200	0,126	0,030	viande	20	viande immédiatement après	—	14 jours	N'a pas vomi, au moins dans les premières heures. Mange le lendemain (selles noires). Poids : 10 oct. 3750 gr; 25 oct. 4200 gr.
2	16 »	3300	0,099	0,030	id.	20	id.	—		Vomit bientôt

par kilogramme d'anhydride ou de Fowler administré par voie stomacale chez le chien. Toutefois, il ressort déjà des tableaux IX et XI que l'administration de l'antidote, même en mélange avec le poison, n'enlève pas à celui-ci son action vomitive, non plus que son action toxique, comme les expériences rapportées plus loin le confirmeront de façon péremptoire.

Bunsen et Berthold (loc. cit. pp. 81—83) eurent recours à la ligature de l'œsophage pour combattre le vomissement : malgré la brutalité du procédé, et l'état anormal dans lequel l'animal se trouve ainsi placé, nous nous sommes décidé à déterminer, au moins de manière approximative, et la toxicité de l'arsenic, et l'efficacité de l'antidote chez le chien à œsophage ligaturé. L'animal étant anesthésié par le chloroforme, une ficelle est passée autour de l'œsophage bien isolé, on introduit une sonde per os jusque dans l'estomac, on infuse le composé arsenical enfin et éventuellement l'antidote; puis, la sonde étant rétirée, on resserre énergiquement l'œsophage au moyen de la ligature.

Bien que le chien puisse fort bien survivre à la ligature de l'œsophage (expérience I, tableau XII), nous le voyons rapidement succomber dans tous les cas à des doses de 20 à 30 milligr. par kilogr. d'acide arsénieux avec comme sans antidote. Ces expériences indiquent déjà, d'une part, la grande toxicité de l'arsenic lorsqu'il n'est pas vomi, elles plaident aussi d'autre part contre l'efficacité de l'antidote.

TABLEAU XII. — *Ligatures de l'œsophage.*

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Composé d'As administré	Quantité par kilogr.	Quantité d'antidote en c.c.	Résultat — Survie + Mort	OBSERVATIONS	
1	30 sept.	5000				—	Ligaturé sans avoir reçu ni poison, ni antidote. Efforts de vomissement répétés. Enlevé les fils après 24 heures. Survie.	
2	25 sept.	2600	Liq. de Fowler	0,030		+	< 12 heures	Violents efforts de vomissement, salivation abondante, écumeuse, pendant des heures. Ectasie œsophagienne considérable en dessous de la ligature dans l'expérience n° 2.
3	22 oct.	3815	As_2O_3	0,020		+	< 24 »	
4	19 oct.	3500	id.	0,030		+	< 12 »	
5	23 oct.	5400	id.	0,020	40	+	< 13 »	
6	19 oct.	4500	id.	0,030	50	+	< 36 »	

Celui-ci, lorsqu'il survient chez le chien après administration par voie stomacale de l'arsenic, est évidemment d'origine réflexe; il a son point de départ non dans le pharynx, mais dans l'estomac même, puisqu'il se produit encore après administration du poison complètement enrobé, ou par la sonde. Afin d'empêcher ce réflexe de produire son effet mécanique: le vomissement, nous eûmes l'idée d'agir sur l'appareil nerveux qui le transmet. Avant de donner l'arsenic, nous avons administré à des chiens 1 centigr. par kilogramme de chlorhydrate de cocaïne en solution, dans l'espoir de déterminer ainsi l'anesthésie stomacale, et, par conséquent, supprimer l'excitabilité de son appareil nerveux par l'arsenic : il n'en fut rien; les animaux vomissaient comme auparavant. Cet anesthésique local ne pouvait donc nous rendre le service demandé. D'autre part, ces expériences démontrent aussi, nous semble-t-il, que la cocaïne n'a pas d'action sur l'innervation sensitive inconsciente.

Le vomissement exige l'action synergique de muscles très différents (diaphragme, muscles de la presse abdominale; fermeture du pylore, relâchement du cardia, etc.). Sa production doit donc être commandée par quelque centre coordinateur, dont la localisation n'est pas encore nettement connue. Mais il n'en est pas moins établi que ce centre du vomissement, (ou ces centres) est facile à exciter, non seulement par voie réflexe, mais aussi par action directe, entre autres au moyen de l'apomorphine; comme, d'autre part, il est des substances qui paralysent plus ou moins ce centre de vomissement, et diminuent ainsi son excitabilité réflexe. Parmi les substances plus ou moins paralysantes de ce centre, qui empêchent d'une manière presque tout-à-fait constante le vomissement que tend à produire chez le chien l'anhydride arsénieux ou la liqueur de Fowler, nous avons, tout juste, cet alcaloïde dont dérive l'apomorphine : nous voulons dire la morphine. Celle-ci, et au même titre les préparations qui en renferment, ont évidemment été employées de tout temps chez l'homme, entre autres pour combattre le vomissement. Mais si la morphine est souvent employée pour anesthésier les animaux en cas de vivisection ainsi que dans la pratique vétérinaire, à notre connaissance, on n'en a jamais fait usage

Et pourtant, sans la morphine, il a été, et il nous eut été impossible de déterminer d'une façon convenable chez le chien et la dose mortelle de l'arsenic et la valeur de son antidote.

Le chlorhydrate de morphine — car c'est lui que nous avons employé — injecté sous la peau chez le chien, ne commence à être mortel qu'à partir de la dose de 0,1 gr. par kilogramme. Pour empêcher le vomissement qu'auraient évidemment déterminé l'anhydride arsénieux ou le Fowler, il nous a suffi d'injecter au préalable 1 centigr., 1/2 et même 1/4 de centigr., soit 1/10e, 1/20e ou 1/40e de la dose mortelle. A la suite de l'injection sous-cutanée de ces doses, il survient, après deux ou trois minutes, un peu d'inquiétude, au moins dans les trois quarts des cas des efforts de vomissement qui vident l'estomac, souvent aussi de la défécation. Puis s'installe l'action uniquement paralysante et narcotique de la morphine. Le chien se couche dans l'attitude du sommeil qui est ici la narcose morphinique; et elle dure, profonde, de une à trois heures; l'animal s'en relève pour revenir tout à fait à son état normal(1). Bref, les quantités de 1/4 et surtout celle de 1/2 à 1 centigr. par kilogramme constituent pour le chien la dose simplement hypnotique, ne déterminant chez lui d'autres effets que la dose totale de 1/2 à 1 centigr. chez l'homme : cette dose ne provoque pas, dirons-nous, d'intoxication à proprement parler, mais seulement, pour employer le langage des cliniciens, une action thérapeutique. En tous cas, comme la détermination de la toxicité de l'arsenic, ainsi que les essais de désintoxication par l'antidote, ont tous été pratiqués chez des chiens morphinisés de la même manière, l'influence de cet antidote pouvait et devait apparaître.

4 à 5 minutes après l'injection de la morphine, c'est-à-dire lorsque le sommeil est survenu, avec ou sans vomissements préalables, on peut

---

préférable au triple point de vue de la facilité, de l'innocuité et de la durée (2 heures de narcose profonde après injection de 1/2 centigr.). Binz et Gerlinger : Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. IX, fasc. 5 et 6.

(1) L'affirmation de Nothnagel et Rossbach, disant : « Hunde haben weit über menschentödtende Gaben nöthig, um zum Schlaf gebracht werden zu können ; wir selbst haben mittelgrossen Hunden in grosser Zahl Gaben bis zu 1 gr. unmittelbar in eine

administrer à ces chiens par voie stomacale au moyen de n'importe quel procédé, n'importe quelle dose d'arsenic sans qu'il se produise, soit pendant le sommeil, soit après le réveil, du vomissement. Sur les centaines d'expériences que nous avons ainsi faites, nous n'avons vu survenir le vomissement que dans trois ou quatre cas et cela après le réveil de l'animal; nous signalerons ces exceptions à l'occasion.

Cette action anti-vomitive de la morphine pendant la narcose nous paraît à l'évidence due à son action paralysante sur le centre du vomissement; l'absence presque constante de vomissement après le réveil peut s'expliquer de diverses façons : d'une manière générale, on sait que le vomissement ne survient qu'à la suite d'une stimulation (du pharynx, de la muqueuse stomacale, etc.), d'une intensité et d'une qualité données. Pendant la narcose, l'action locale de l'arsenic ne provoque pas le vomissement, parce que le centre de vomissement est déprimé; 2 à 4 heures plus tard, lors du réveil, l'action locale de l'arsenic ne provoque sans doute plus la stimulation voulue pour déterminer le vomissement. Quelle que soit l'interprétation, l'absence de vomissements est un fait d'expérience et c'est elle qui nous a permis de déterminer chez le chien la toxicité de l'arsenic à l'intérieur presque avec la même rigueur qu'après injection hypodermique.

Voici quelques généralités sur notre technique opératoire : l'animal étant à jeûn ou non (ce qui importait peu ici, puisque pendant la première période d'action de la morphine, il vidait quand même le plus souvent son estomac), nous lui injections, par kilogramme, la dose indiquée de morphine. Quatre ou cinq minutes après, la narcose s'étant produite, il recevait le poison. L'administration de celui-ci, vu la passivité de l'animal, s'exécute avec la plus grande facilité en quelques instants. Ceci fait, le chien est mis en observation, isolément, et aussi longtemps que possible. Pendant le jour, les phénomènes produits ont pu être notés; nous n'avons pu constater qu'au matin, de façon plus ou moins imparfaite, les phénomènes survenus pendant la nuit.

En opérant ainsi, exclusivement sur des chiens morphinisés, nous avons institué des séries d'expériences qui sont les pendants de celles des

A. — LIQUEUR DE FOWLER ET ANTIDOTE DE L'ARSENIC.

1º *Détermination de la dose mortelle de Liqueur de* FOWLER *par voie stomacale.*

L'animal étant en narcose complète, un aide maintenait la tête, et plaçait l'ouvre-bouche, entre les mors duquel nous introduisions une sonde en gomme anglaise poussée jusque dans l'estomac et surmontée d'un entonnoir de verre raccordé par un bout de tube en caoutchouc. Nous infusions dans l'entonnoir quelques c.c. d'eau, puis la dose indiquée de liqueur de FOWLER; quelques c.c. d'eau encore servaient à rincer la sonde, qui était retirée lentement. Les expériences ainsi faites constituent le tableau XIII.

TABLEAU XIII. — *Détermination de la dose mortelle de Liqueur de* FOWLER *par voie stomacale.*

Chiens morphinisés (nos 1, 3, 4, 6 et 7 : 1 centigr. par kilogr.; nos 2 et 5 : 1/2 centigr. par kilogr.).

Date de l'expérience	Poids de l'animal en gr.	Quantité de liqueur de FOWLER administrée per os: par animal en c.c.	par animal As_2O_3 en gr.	par kilogr. en c.c.	par kilogr. As_2O_3 en gr.	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
8 nov. 1901	2900	1,45	0,0145	0,5	0,005	+	22 jours	Le 13 nov. Poids : 2650 gr.; 18 nov. 2600 gr.; 20 nov. 2700 gr.; 26 nov. 2400 gr.; + le 30 nov. entre 4 et 6 heures.
6 janv. 1902	6600	4,95	0,0495	0,75	0,0075	+	14 jours	Poids : 11 janv. 5600 gr.; 15 janv. 5400 gr.; trouvé + 21 janv. (1902).
12 nov. 1901	7600	5,7	0,057	0,75	0,0075	+	20 h. environ	Poids : 7400 gr. Un peu de diarrhée.
4 nov. 1901	7100	7,1	0,071	1,0	0,010	+	< 12 heures	» 6700 gr.
6 janv. 1902	6300	6,3	0,063	1,0	0,010	+	< 18 »	» 6100 gr.
4 nov. 1901	9400	18,8	0,188	2,0	0,020	+	< 12 »	» 9300 gr.
4 nov. 1901	7500	22,5	0,225	3,0	0,030	+	< 12 »	» 7400 gr.

Nous pouvons en conclure : l'arsénite de potassium, administré par voie gastrique chez le chien, peut déterminer la mort endéans les 24 heures à partir déjà de 7,5 milligr. au kilogramme. A la dose de 5 milligr. °/₀₀, la mort survient encore, mais par empoisonnement chronique.

2º *Influence de l'antidote de l'arsenic sur l'empoisonnement par la Liqueur de* FOWLER.

Peut-on empêcher ou combattre chez le chien une intoxication fowlérienne par l'antidote de l'arsenic?

Après avoir, à des chiens narcotisés, administré l'arsénite de K, tout comme dans la précédente série d'expériences, nous infusions, par

TABLEAU XIV. — *Influence de l'antidote de l'arsenic sur l'empoisonnement par la Liqueur de* FOWLER.

Chiens morphinisés (1 centigr. par kilogramme).

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de liqueur de FOWLER administrée per os				Quantité d'antidote en c.c.	Intervalle	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
			par animal		par kilogr.						
			en c.c.	As_2O_3 en gr.	en c.c.	As_2O_3 en gr.					
1	4 nov.	8100	8,1	0,081	1,0	0,010	40	2'	+	26 jours	Poids : 13 nov. 6000 gr.; 18 nov. [illegible] 20 nov. 7000 gr.; 26 nov. 6[illegible] 5200 gr.; +.
2	12 »	5000	7,5	0,075	1,5	0,015	30	1'	+	48 à 60 h.	13 nov. diarrhée aqueuse: très [illegible] Poids : 4800 gr.; + le 15 au matin [illegible] 4770 gr.
3	4 »	5400	10 8	0,108	2,0	0,020	60	2'	+	40 à 60 h.	Poids : 4600 gr.
4	12 »	5300	10,6	0,106	2,0	0,020	40	1'	+	< 12 h.	» 5300 gr.; ni diarrhée, ni vomisse[illegible]
5	4 »	4900	14.7	0,147	3,0	0,030	80	2'	+	< 12 h.	» 4800 gr.

La première conclusion qu'impose la lecture du tableau XIV, c'est qu'au point de vue de la survie définitive, l'antidote est impuissant vis-à-vis de l'intoxication fowlérienne.

Quant à l'augmentation de la durée de survie, on peut la considérer comme manifeste pour l'expérience I (10 milligr.); à partir de 15 milligr. cette différence tombe brusquement, et à 30 milligr. la mort survient dans les mêmes délais, que l'animal ait reçu l'antidote après le poison ou ce dernier seul.

Le résultat d'ensemble plaide encore moins en faveur de l'antidote que dans nos recherches chez le lapin.

3° *Liqueur de* FOWLER *et antidote mélangés au préalable.*

La présente série d'expériences fut instituée afin de voir si l'arsénite de fer, que forme la liqueur de FOWLER avec l'oxyde, est toxique en lui-même, et si la quantité de l'antidote a quelque influence sur l'empoisonnement.

La technique opératoire fut analogue à celle des précédentes séries d'essais. L'antidote était préparé fraichement, la dose de FOWLER y versée ensuite; le mélange, agité pendant quelques instants au moyen d'une baguette de verre, était infusé par l'entonnoir et la sonde, suivi de quelques

il y a une légère différence en faveur des chiens qui ont reçu le moins d'hydrate ferrique.

TABLEAU XV. — *Liqueur de* FOWLER *(dose rapidement mortelle) et antidote (quantités variables) préalablement mêlés in vitro et administrés ensemble par la sonde.*

Chiens morphinisés (1 à 4 : 1 centigr. par kilogr. ; 5 et 6 : 1/2 centigr. par kilogr.).

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de liqueur de FOWLER en As_2O_3		Quantité d'Antidote en c.c.	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie
			par animal	par kilogr.			
1	18 nov.	3400	0,068	0,020	65	+	< 12 heures
2	18 »	4400	0,088	0,020	60	+	< 12 »
3	18 »	4200	0,084	0,020	30	+	< 12 »
4	19 »	5800	0,116	0,020	19	+	18 à 19 »
5	21 ».	7700	0,154	0,020	12,5	+	22 »
6	25 »	7220	0,144	0,020	6	+	14 »

Si l'on administre en mélange avec l'hydrate ferrico-magnésien des doses plus petites de FOWLER, la durée de survie est plus grande, sans être définitive pour cela (tableau XVbis).

TABLEAU XVbis. — *Liqueur de* FOWLER *et antidote préalablement mêlés in vitro et administrés ensemble par la sonde.*

Chiens morphinisés (exp. 1 et 2 : 1/2 centigr. par kilogramme ; exp. 3 : 1 centigr. par kilogramme).

No	Date de l'expérience	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $KAsO_2$ administrée (en As_2O_3)		Quantité d'antidote administrée en mélange (en c.c.)	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
			par animal	par kilogr.				
1	6 janv. 1902	5400	0,054	0,010	30	+	10 jours	Poids : 11 janv. 4300 gr. ; 15 janv. 4000 gr.
2	6 janv. 1902	6400	0,096	0,015	50	+	14 »	» 11 janv. 6000 gr., 15 janv. 5400 gr. 20 janv. + 4700 gr.
3	8 nov. 1901	3800	0,057	0,015	30	+	23 »	» 13 nov. 3400 gr. ; 18 nov. 3200 gr. ; 20 nov. 3400 gr. ; 20 nov. 3000 gr. ; + le 1 déc.

Dans deux essais, enfin, nous avons substitué à l'antidote officinal, soit du lait de magnésie (tableau XV^ter, expér. 1) soit l'oxyde de fer préparé d'après les indications de BUNSEN et BERTHOLD (tableau XV^ter, expérience 2).

A tous points de vue, le résultat est aussi peu favorable que dans le tableau XV.

TABLEAU XV[ter]. — *Liqueur de* Fowler (*dose rapidement mortelle*) *et lait de magnésie ou antidote de* Bunsen *et* Berthold, *infusés ensemble par la sonde après mélange préalable in vitro.*

Chiens morphinisés (1 centigr. par kilogramme).

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $KAsO_2$ (en As_2O_3)		Nature de l'antidote donné en mélange et quantité	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie
			par animal	par kilogr.			
1	18 nov.	3200	0,064	0,020	2 gr. MgO délayés dans 30 c.c. H_2O	+	< 12 h.
2	18 nov.	3400	0,068	0,020	10 c.c. à 2 °/o Fe_2O_3	+	13 1/2 h.

B. — Anhydride arsénieux et antidote de l'arsenic.

1° *Détermination de la dose mortelle d'anhydride arsénieux.*

Nous avons pu noter, chez le lapin, une différence très nette de toxicité entre les composés solubles et insolubles. Le chien se montre plus sensible, d'une manière générale, à l'empoisonnement par l'arsenic; mais l'on pourra se rendre compte par les expériences de la présente série que chez lui aussi As_2O_3 est moins toxique, et surtout moins rapidement mortel que les doses correspondantes de liqueur de Fowler.

Le chien, en narcose morphinique, était maintenu par un aide qui plaçait l'ouvre-bouche. La poudre d'anhydride, pesée et enrobée dans une hostie, était prudemment portée dans le pharynx; une traction en avant de la langue, au moyen d'une pince, et quelques c.c. d'eau versés dans l'arrière-bouche assuraient la déglutition du poison et sa pénétration jusque dans l'estomac (on peut substituer à la traction linguale la fermeture des narines de l'animal pendant quelques secondes).

Le tableau XVI nous démontre que : avec 10 et 15 milligr. par kilogramme, l'on observe une intoxication chronique. A partir de 20, 30 milligr. l'intoxication peut-être soit aiguë déjà (20—40 heures), soit encore très chronique (34 à 41 jours); avec 30 milligr. nous notons même une survie.

L'animal 6, le seul qui survive, est précisément le premier sur lequel nous avons essayé de combattre les vomissements par la narcose morphinique. D'après nos protocoles, il a présenté de la diarrhée abondante et des vomissements le lendemain de l'expérience. Peut-être est-ce cette réaction qui l'a sauvé. Il s'agit en tous cas d'un fait exceptionnel.

Au-delà de 30 milligr. la mort rapide est la règle. Nous faisons

abstraction de l'expérience 11 : le chien coté sous ce numéro a eu des vomissements et de la diarrhée abondante pendant la première nuit, soit plus de 8 heures après ingestion du toxique. Cette réaction naturelle tardive de l'organisme eut encore pour effet de transformer l'intoxication aiguë qui le menaçait en un empoisonnement chronique.

TABLEAU XVI. — *Détermination de la dose mortelle d'anhydride arsénieux.*

Chiens morphinisés (1 à 12 : 1 centigr. par kilogr.; 13 : 1/2 centigr. par kilogr.).

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 d'administrée		Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
			par animal	par kilogr.			
1	8 nov.	5100	0,051	0,010	+	18 jours	Poids : 13 nov. 4500 gr.; 18 nov. 4200 gr.; 20 nov. 4500 gr.; 26 nov. 3800 gr.; + le 27 nov. 3700 gr.
2	8 »	3100	0,046	0,015	+	25 »	» 13 nov. 3500 gr.; 18 nov. 3300 gr.; 26 nov. 2900 gr.; + le 3 déc. 2100 gr.
3	13 »	7900	0,158	0,020	+	41 »	» 18 nov. 7700 gr. 20 nov. 7500 gr.; 26 nov. 7300 gr.; 3 déc. 7300 gr.; 10 déc. 7300 gr ; 19 déc. 6600 gr.; + le 25 déc. 5155 gr.
4	5 »	6400	0,128	0,020	+	40 heures	» 5900 gr.
5	13 »	6700	0,167	0,025	+	3 1/2 j.	» 17 nov. 5700 gr.
6	24 oct.	4000	0,120	0,030	—	> 83 j.	» 15 nov. 3000 gr.; 18 nov. 3750 gr.; 20 nov. 3800 gr.; 26 nov. 3500 gr.; 3 déc. 3200 gr.; 10 déc 3500 gr.; 19 déc. 3050 gr.; 28 déc. 2900 gr.; 11 janv. (1902) 3300 gr.; 15 janv. 3300 gr.
7	13 nov.	6000	0,180	0,030	+	34 jours	» 18 nov. 6000 gr.; 20 nov. 5900 gr.; 26 nov. 5300 gr.; 3 déc. 5100 gr.; 10 déc. 4600 gr.; + le 17 déc.
8	29 oct.	4700	0,141	0,030	+	< 20 h.	» 4500 gr.
9	25 »	4620	0,185	0,040	+	< 36 h.	» 4300 gr.
10	29 »	3300	0,132	0,040	+	< 36 h.	» 3000 gr.
11	29 »	7700	0,385	0,050	+	14 à 15 j.	» 6200 gr. Vomissements et diarrhée abondante dans la nuit qui suivit l'expérience, soit après > 8 heures.
12	25 »	4200	0,210	0,050	+	< 36 h.	» 3800 gr.
13	30 »	5000	0,250	0,050	+	< 18 h.	» 4800 gr.

Le tableau XVI nous prouve enfin, comme nous le disions tantôt, que l'anhydride arsénieux, moins rapidement mortel chez le chien que la liqueur de FOWLER, est notoirement plus toxique chez cet animal que chez le lapin (1). Et dans aucun cas nous n'avons dû atteindre les doses indiquées

(1) Pour le lapin comme pour le chien, la différence de toxicité de As_2O_3 administré comme tel ou sous forme de liqueur de FOWLER nous paraît dûment établie par nos expériences (voir tableaux I, IV, XIII et XVI, aussi VIII et X); nous avons également déterminé la dose mortelle de As_2O_3 en nature et sous forme de FOWLER chez le cobaye et le pigeon, et avons constaté une différence de même ordre. Par conséquent, chez les animaux de laboratoire, — et l'on ne voit pas pourquoi il n'en serait pas de même chez l'homme — l'anhydride arsénieux, administré comme tel per os, est à peu près à moitié moins toxique que la même quantité de As_2O_3 administrée par la même voie sous forme de solution de FOWLER. Dès lors, il y a lieu de fixer la dose maxima de l'arsénite

par Bunsen et Berthold (loc. cit. pp. 34—35) et Rouyer (loc. cit.) pour déterminer des morts certaines, voire rapides.

Les tableaux XIII et XVI, comparés aux tableaux VIII et X prouvent surabondamment que chez des chiens morphinisés la mort par des doses de 10 à 30 milligr. de Fowler et de 10 à 50 milligr. d'As_2O_3 est bien déterminée par l'arsenic; comme d'autre part ils démontrent que la survie des chiens non morphinisés après ingestion de doses plus grandes et même très élevées (jusqu'à 5 c.c. de Fowler et 0,1 gr. de As_2O_3 par kilogramme) doit évidemment être attribuée à l'expulsion par le vomissement de la presque totalité du poison ingéré.

2° *Influence de l'antidote de l'arsenic sur l'empoisonnement par l'anhydride arsénieux.*

Nous avons noté, chez le lapin, l'action paradoxale de l'antidote ferrico-magnésien sur empoisonnement par As_2O_3. A cette occasion, il fut dit pour quel motif les essais de mélange préalable sont inutiles.

Poison et contrepoison furent donc, ici aussi, donnés l'un après l'autre, en combinant la technique des essais que nous venons d'exposer (poudre d'anhydride dans une hostie) avec le sondage effectué pour administrer l'hydrate ferrique seul. L'intervalle entre les deux parties de l'expérience fut le plus souvent de une à deux minutes, au maximum de 10 minutes.

L'ensemble de ces expériences (tableau XVII), loin de donner une survie définitive, montre que si l'on administre l'antidote à un chien qui reçut au préalable de l'anhydride arsénieux : avec 10 à 15 milligr. °/₀₀ déjà on peut obtenir une intoxication subaiguë, voire aiguë (expériences 2 et 4), à partir de 20 milligr., la mort survient toujours par empoisonnement aigu en de très brefs délais (moins de 12 à moins de 36 heures au plus); dans ce dernier cas on retrouve encore à l'autopsie de l'oxyde de fer recouvrant la paroi de l'estomac.

Dans les cinq premières expériences de ce tableau (XVII), la quantité d'oxyde ferrique administrée par l'antidote, — puisque chaque centimètre cube de celui-ci en renferme 0,025 gr., — dépasse toujours 10 et atteint plus de 25 fois celle de As_2O_3; dans les expériences 6 à 10, Fe_2O_3 est à As_2O_3 en chiffres ronds comme 7.5/1, 8.5/1, 6/1, 4.4/1 et 3.6/1.

à la moitié de celle de l'anhydride arsénieux, ce que ne fait aucune pharmacopée. C'est là également un fait dont les experts toxicologues devront tenir compte dans leurs conclusions, et cela en sens inverse de celui indiqué par Ogier, qui dit (Traité de chimie toxicologique, Paris 1899, p. 283) que l'acide arsénieux est plus toxique, à poids égal que les arsénites solubles.

TABLEAU XVII. — *Influence de l'antidote sur l'empoisonnement par l'anhydride arsénieux.*

Chiens morphinisés (1 centigr. par kilogramme).

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 administré par animal	par kilogr.	Quantité d'antidote en c.c.	Mode d'administration	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
1	13 nov.	7600	0,076	0,010	30	(Hostie et sonde) 7' après	+	30 jours	Poids : 18 nov. 7400 gr.; 20 nov. 7000 gr.; 26 nov. 7300 gr.; 3 déc. 7100 gr.; 10 déc. 6200 gr.; + le 14 déc.
2	8 »	3000	0,030	0,010	30	id. 5' après	+	< 3 1/2 j.	» 2500 gr.
3	13 »	3700	0,055	0,015	30	id. 10' après	+	13 1/2 j.	» 18 nov. 37 gr.; 20 nov. 3600 gr.; 26 nov. 3100 gr. + le 27 nov. 3100 gr.
4	8 »	5300	0,079	0,015	60	id. 1' après	+	< 12 h.	» 5400 gr.
5	5 »	4500	0,090	0,020	60	id. en 2 fois 7' et 17' après	+	< 12 h.	» 4450 gr.
6	28 oct.	4500	0,135	0,030	30	id. 3' après	+	< 36 h.	» 4000 gr.
7	29 »	3800	0,114	0,030	30	id. 2' après	+	< 36 h.	» 3350 gr.
8	28 »	5400	0,216	0,040	40	id. 2' après	+	< 24 h.	
9	29 »	7500	0,300	0,040	40	id. 2' après	+	< 36 h.	» 6800 gr.
10	27 nov.	9200	0,460	0,050	50	id. 1' après	+	< 24 h.	» 8900 gr.

Ne fut-ce qu'afin d'éviter qu'on puisse nous faire l'objection d'avoir laissé mourir des chiens faute de contrepoison, nous avons tenu à refaire les expériences 5 à 10 du tableau XVII, en prodiguant à nos animaux, cette fois, d'amples doses d'hydrate ferrique (cf. tableau XVIIbis). Fe_2O_3 y est à As_2O_3, à peu près dans les rapports suivants : 22/1, 25/1, 22/1 et 22/1.

TABLEAU XVIIbis. — *Influence de l'antidote sur l'empoisonnement par l'anhydride arsénieux.*

Chiens morphinisés (1/2 centigr. par kilogramme).

N°	Date de l'expérence (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2O_3 administrée par animal	par kilogr.	Quantité d'antidote totale en c.c.	Administrée après	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie
1	28 déc.	3780	0,075	0,020	50	2'	+	18 à 24 heures.
2	id.	2780	0,083	0,030	60	2'	+	< 12 »
3	id.	2920	0,116	0,040	80	2'	+	< 12 »
4	id.	3610	0,180	0,050	120	2'	+	< 12 »

Le résultat est encore moins bon, — si possible, — puisque à un point de vue absolu la durée de survie est moindre que pour les essais où il fut donné moins d'antidote.

Voici terminée l'exposition de nos différentes séries d'expériences sur le chien avec les composés arsenicaux et l'antidote officinal. Nous avons fait abstraction de toutes les données ne se rapportant pas de façon directe à l'étude de l'antidote. Il nous reste à résumer en peu de mots les expériences de Bunsen et Berthold instituées chez le même animal (1).

a) Chiens à qui l'on donna la masse du poison et du contrepoison neutralisés avant l'expérience.

Expérience 16. Toute petite chienne, pas encore âgée d'un an; reçut, après avoir jeûné 48 heures, mélangée à de la viande et du bouillon, une quantité d'arsénite de fer, dont la teneur en As_2O_3 atteignait 15 grains (0,90 gramme). Elle n'eut ni vomissements ni selles dans les 12 premières heures, ne manifesta même aucun malaise. Les selles subséquentes consistaient surtout en les matières qui servirent à l'expérience.

Expérience 17. Un chien plus grand et très vieux, reçut la même quantité de mélange avec les mêmes suites.

A ces deux expériences nous opposons les 6 dernières expériences du tableau 12 : ces animaux reçurent de l'arsénite de fer à des doses beaucoup moindres et ne vomirent point; mais pas un seul ne survécut 24 heures. D'autre part, dans les expériences 1, 2 et même 4 du tableau IX, (chiens non morphinisés) nous n'avons pu éviter le vomissement.

b) Chiens — avec ligature de l'œsophage.

Expérience 18. Petite chienne, neuf mois, reçut 4 grains (0,24 gr.) d'As_2O_3 en nature, avec une quantité d'hydrate ferrique correspondant à 100 grains (6 grammes) de Fe_2O_3, suspendue dans de l'eau rendue légèrement ammoniacale. L'œsophage fut ligaturé. L'animal mourut du 6e au 7e jour. D'après l'auteur, ni les symptômes ni l'autopsie n'auraient révélé le moindre indice de l'empoisonnement par l'arsenic.

Expérience 19. A une toute petite chienne (basset), de neuf mois, on

Fe_2O_3; le surlendemain, à nouveau en lavement, deux fois 1,95 gr. plus 0.975 gr. Mort le 9e jour.

A ces deux expériences nous opposons les expériences 5, 6 et 7 du tableau XII : dans aucune d'elles nous n'atteignons de loin pas ces doses totales d'As_2O_3, et nos animaux succombèrent en moins de 12 à 36 heures.

c) Chiens dont l'œsophage ne fut pas ligaturé.

1° L'animal vomit librement.

Expérience 20. Petite chienne, 10 mois, reçut 10 grains (0,60 gr.) d'As_2O_3 dissous, et aussitôt une quantité d'antidote représentant 100 grains (6 gr.) de Fe_2O_3. Vomit après 12 minutes, à diverses reprises. On lui présenta, ensuite, quelques cuillerées d'antidote étendu de lait. Il revomit. Pas de malaise apparent dans la suite. L'animal vomit encore quelques fois les jours suivants et se rétablit. (Cfr. Notre tableau IX, expérience 1. L'animal reçut 13 fois moins d'arsénite dissous, et proportionnellement 12 fois moins d'hydrate ferrique; il vomit aussi, mais mourut nonobstant en moins de 10 jours).

2° L'animal remangea, soit de lui même, soit forcé par la faim, en partie ou tout-à-fait la masse vomie constituée de poison et d'antidote.

Expérience 21. Petite chienne, 8 mois. Reçut 5 grains (0,30 gramme) d'As_2O_3 dissous, et quelques minutes après une quantité d'antidote représentant 70 grains (4,20 grammes) de Fe_2O_3. Vomit après quelques minutes. Les matières vomies furent recueillies, mêlées à de la viande et présentées au chien. L'animal remangea le tout en l'espace de trois jours, et survécut.

Expérience 22. Petit chien, presque à jeûn, reçut 15 grains (0,90 gr.) d'As_2O_3 pulvérisé malaxé avec de la viande; deux minutes après, la quantité correspondante d'antidote. Vomissements après 37 minutes. Après une heure 41 minutes, nouvelle portion d'antidote; derechef vomissements. L'animal remangea de tout, reçut encore quelques cuillerées d'antidote et revomit. Il était complètement rétabli le lendemain.

En résumé, si nous comparons attentivement les 7 expériences de Bunsen et Berthold sur le chien, à la centaine d'expériences que nous avons faites, — et venons de relater, — chez le même animal, il ne nous reste, au point de vue de l'action de l'antidote, qu'à poser le dilemme : ou bien les expériences de Bunsen et Berthold sont fautives, — ou bien les nôtres.

TROISIÈME PARTIE.

Traitement de l'empoisonnement par l'arsenic.

L'antidote de l'arsenic étant inopérant, comment combattre l'empoisonnement chez les animaux et aussi chez l'homme?

L'arsenic, toxique par lui-même, ne peut être annihilé, comme c'est le cas pour nombre de poisons composés d'éléments inoffensifs, mais toxiques par leur assemblage moléculaire; on ne peut donc songer qu'à le transformer provisoirement, ainsi que l'ont déjà fait tant d'expérimentateurs, en un composé moins offensif. En tous cas, le traitement complet de l'empoisonnement arsenical, comme de tous ceux du même genre (mercure, plomb, etc.), doit aussi s'efforcer de faire disparaître aussi vite que possible l'arsenic de l'organisme.

Comme composés d'arsenic moins toxiques que l'anhydride arsénieux, l'arsénite de potassium et aussi l'arsénite de fer, — pour une même teneur en As, — nous connaissons entre autres le cacodylate qui est soluble, et aussi le sulfure arsénieux, insoluble.

Provisoirement, nous n'entrevoyons aucun moyen de transformer au sein de l'organisme un composé inorganique d'arsenic en un composé organique semblable à l'acide cacodylique. Par contre, la transformation à l'intérieur de l'estomac de l'anhydride arsénieux comme tel ou sous forme de composé alcalin, en sulfure correspondant, — voire même à l'intérieur de l'intestin, — n'est peut-être pas au-dessus de nos moyens. Nous avons ainsi été ramenés à plus de cent ans en arrière, pour ainsi dire aux premiers essais systématiques de désintoxication de l'arsenic à l'aide de H_2S ou des sulfures solubles.

HUSEMANN (1) prétend même que le sulfure arsénieux pur, débarrassé de As_2O_3, n'est pas du tout toxique.

Quoiqu'il en soit, nous avons pris des quantités déterminées de liqueur de FOWLER, précipité l'arsenic, après acidification, par H_2S, chassé l'excès de H_2S par ébullition, recueilli le précipité qui s'était produit, et administré ainsi sous forme de As_2S_3, la quantité correspondante de As_2O_3.

Les expériences instituées de cette manière ont donné les résultats

TABLEAU XVIII. — *Détermination de la dose mortelle de sulfure d'arsenic par voie stomacale.*

Chiens morphinisés (1/2 centigr. par kilogramme).

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2S_3 administrée		Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
			totale	par kilogr.			
1	21 nov.	3600	0,036	0,010	+	8 1/2 j.	Poids : 26 nov. 3100 gr.; + 30 nov. au matin 2800 gr.
2	21 »	3800	0,076	0,020	+	14 1/2 j.	» 26 nov. 3400 gr.; 3 déc. 3200 gr.
3	21 »	6500	0,195	0,030	+	25 1/2 j.	» 26 nov. 5600 gr.; 3 déc. 5000 gr.; 10 déc. 4900 gr. + 17 déc. (1901) 3900 gr.
4	26 »	4285	0,215	0.050	+	14 jours	» 27 nov. Selles molles, assez malade. 3 déc. 3700 gr.; + 10 déc. 2900 gr.
5	3 déc.	4400	0,440	0,100	+	< 12 h.	» 4350 gr.

Nous savons fort bien qu'un excès de sulfure alcalin, ou même d'alcali, dissout le sulfure d'arsenic. Mais, escomptant la réaction plus ou moins acide du milieu stomacal, nous avons quand même voulu vérifier par nous même l'action du sulfure de sodium, en proportions diverses, sur l'empoisonnement fowlérien.

Le résultat fut désastreux : le tableau XIX en témoigne.

TABLEAU XIX. — *Influence du sulfure de sodium sur l'empoisonnement par la Liqueur de* FOWLER.

Chiens morphinisés (nos 1 à 5, 1 centigr. par kilogramme; nos 6 et 7, 1/2 centigr. par kilogramme).

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Liqueur de FOWLER en As_2O_3		Na_2S en c.c. (solut. 4°/o)	Rapport de Na_2S à As_2O_3	Donnés à intervalles de	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
			total	par kilogr.						
1	19 nov.	2700	0,054	0,020	3,5	1/1	immédiatem. après	+	15 h.	Diarrhée. Poids : 2550 gr.
2	19 »	2000	0,040	0,020	5,0	2/1	id.	+	12 à 13 h.	» » 1950 gr.
3	19 »	2800	0,056	0,020	14,0	4/1	id.	+	12 h.	» » 2600 gr.
4	19 »	2400	0,048	0,020	24,0	8/1	id.	+	< 24 h.	» » 2300 gr.
5	19 »	5300	0,106	0,020	106,0	16/1	id.	+	< 12 h.	Poids : 5200 gr.
6	25 »	9380	0,187,5	0,020	5,8	1/2/1	5' après	+	< 12 h.	» 9300 gr.
7	25 »	6300	0,126	0,020	1,95	1/4/1	id.	+	12 h.	Diarrhée. Poids : 5500 gr.

Dans certaines expériences du tableau qui précède, la quantité de

part transformer une intoxication chronique par As_2S_3 en une intoxication aiguë en donnant du Na_2S après le sulfure d'arsenic; c'est ce que nous avons tenté de faire dans les expériences 2, 3 et 4 de ce même tableau XX; le résultat de l'expérience 3 de ce tableau confirme la plus grande toxicité du sulfure double.

TABLEAU XX. — *Sulfure d'arsenic et sulfure de sodium administrés après mélange préalable (exp. 1) ou l'un après l'autre (exp. 2, 3 et 4).*

Chiens morphinisés (1/2 centigr. par kilogramme).

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'As_2S_3		Quantité de Na_2S (sol. 4 °/o) en c.c.	Intervalle	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS.
			total en gr.	par kilogr. en gr.					
1	26 nov.	5500	0,110	0,020	q. s. ad. sol.		+	><12h.	Poids : 5400 gr.
2	25 nov.	6700	0,134	0,020	8,5	5'	+	< 21 j.	» 26 nov. 6700 gr.; 3 déc. 5000 gr.; 10 déc. 5300 gr.; + 16 déc. 4320 gr.
3	26 nov.	4285	0,086	0,020	10,7	5'	+	><12h.	» 4300 gr.
4	3 déc.	5600	0,112	0,020	15,0	immédiatem. après	+	17 1/2 j.	» 10 déc. 5600 gr.; 19 déc. 4850 gr.; + 21 déc. 4082 gr.

TABLEAU XXI. — *Liqueur de* FOWLER, *hydrogène sulfuré ou sulfure de sodium, et un acide, administrés l'un après l'autre.*

Chiens morphinisés (1/2 centigr. par kilogramme).

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de FOWLER en As_2O_3		Acide administré	en quantité de	Composé sulfuré administré	en quantité de (en c.c.)	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie	OBSERVATIONS
			total en gr.	par kilogr. en gr.							
1	3 déc.	4700	0,094	0,020	HCl normal	5 c.c.	H_2S (à 3 volumes)	14.1	+	20 h.	Poids : 4500 gr.
2	5 »	3960	0,079	0,020	acide tartrique (sol. à 10 °/o)	3 »	id.	30	+	9 1/2 j.	Un peu vomi la nuit; 10 déc. 3600 gr.; + 15 déc. 2820 gr.
3	26nov.	6300	0,126	0,020	acide tartrique	2 gr./20 aq.	Na_2S (sol. à 4 °/o)	15,5	+	< 36 h.	27 nov. selles molles, puis aqueuses; vomissements muco-bilieux. + 28 nov. au matin. 5300 gr.
4	3 déc.	4700	0,094	0,020	HCl normal	6 c.c.	id.	12	+	2 1/2 j.	Poids : 4270 gr. (Na_2S + HCl immédiatement après $KAsO_2$).
5	3 »	4580	0,092	0,020	id.	5,75 »	id.	11,5	+	14 h.	Poids : 4350 gr. (Na_2S + HCl 3 min. après $KAsO_2$).
6	5 »	2430	0,048	0,020	acide tartrique à 10 °/o	1,2 »	id.	6	+	< 12 h.	Poids : 2400 gr.
7	6 »	5140	0,103	0,020	id.	10 »	id.	10	+	21 h.	
8	6 »	3320	0,066	0,020	id.	6,5 »	id.	6,5	+	< 12 h.	
9	6 »	4750	0,095	0,020	id.	7,5 »	id.	7,5	+	< 36 h.	

Cependant, quelle que soit la quantité de H_2S ou de Na_2S mise en présence de l'arsénite de K, si le milieu est acide, il se forme *in vitro* de l'As_2S_3 et rien que cela. Ne pourrait-on pas, après avoir introduit dans l'estomac une dose mortelle de liqueur de FOWLER, rendre le milieu stomacal suffisamment et assez longtemps acide pour permettre aux composés sulfurés de transformer l'arsénite en As_2S_3, et de réduire ainsi la toxicité de la liqueur de FOWLER à celle de As_2S_3 telle que la précise le tableau XVIII ?

Dans cet ordre d'idées, nous avons donc infusé dans l'estomac de plusieurs chiens une toujours même dose mortelle de 0,020 gr. de liqueur de FOWLER (calculée ici comme ailleurs en As_2O_3), puis quelques minutes après, nous avons introduit dans ce même organe, tantôt un acide, puis H_2S en solution ; tantôt du Na_2S, puis une quantité suffisante d'acide, ou inversément, variant en divers sens, et la quantité de sulfure, et la quantité d'acide, afin de saisir peut-être ainsi les proportions adéquates au milieu stomacal, — proportions variables d'après la composition du contenu, de la sécrétion, de l'absorption, etc. — Ces différents essais sont résumés dans le tableau XXI.

Nous n'avons pas besoin d'insister sur les résultats : ils sont encore décourageants.

BUNSEN et BERTHOLD — nous les citons pour la dernière fois, et on nous excusera de ne pas avoir cité tous les auteurs qui se sont plus ou moins occupés de la désintoxication arsenicale (1), — BUNSEN et BERTHOLD, donc, après avoir fait l'historique des différents antidotes recommandés déjà de leur temps contre l'arsenic, le terminent en s'appropriant un passage d'ORFILA, disant : « Ce phénix pharmaceutique est encore à trouver », et ils croyaient pouvoir enfin présenter au monde médical — que l'on nous passe l'expression — ce merle blanc. Nous croyons avoir démontré à saturation qu'il n'en est rien, et que même à l'heure actuelle, nous ne possédons aucune substance chimique réellement capable de transformer l'acide arsénieux, dissous ou non, en une substance même relativement inoffensive, une fois que ce poison a franchi le cardia.

Ici encore nous sommes amené à chercher d'imiter ou de seconder simplement l'organisme, dont les réflexes du vomissement et de la diarrhée tâchent naturellement à évacuer le poison. Chez certains animaux, chiens, chats, pigeons même, le réflexe du vomissement est très développé et suffit, dans nombre de cas, à sauver l'animal qui a ingéré une dose mortelle d'As_2O_3 ou de liqueur de Fowler (cfr. tableaux VIII et X). Chez d'autres, lapins, cobayes, ce réflexe fait défaut, et ils succombent ainsi inévitablement dès que la dose du poison est suffisante. L'homme, nous semble-t-il, occupe à ce point de vue une place intermédiaire : à la suite d'un empoisonnement par l'arsenic, le vomissement se produit assez souvent, la diarrhée peut survenir; mais, la littérature médicale le démontre, il n'en succombe pas moins dans un certain nombre de cas. C'est que l'évacuation stomacale et intestinale n'a été ni assez rapide ni assez complète. Dès lors, le médecin doit se demander si, en provoquant, ou en secondant le vomissement et la diarrhée, il ne pourrait pas sauver la vie de son malade.

C'est là la question que nous avons cherché à résoudre expérimentalement chez le chien.

Pour retirer de l'estomac le poison y introduit, nous disposons principalement de deux moyens : la sonde stomacale (lavage), et les vomitifs.

Exposons d'abord les expériences où, à l'aide de la sonde nous avons, autant que possible, lavé l'estomac : le chien étant morphinisé, nous lui administrions, de la manière indiquée plus haut, ou de la liqueur de Fowler ou de l'anhydride arsénieux, aux doses spécifiées dans les tableaux respectifs. (XXII, a et b). Puis, à des intervalles différents, nous lui introduisions une sonde aussi large que possible, reliée à un grand entonnoir; et d'après le procédé usuel, nous lavions l'estomac avec les quantités de liquide énumérées dans les colonnes ad hoc.

Pour préciser la portée des résultats obtenus par ce lavage, il faut comparer le tableau XXIIa avec le tableau XIII et le tableau XXIIb avec le tableau XVI. Cette comparaison démontre de façon manifeste que le lavage, en retirant de l'estomac une partie du poison, prolonge la survie,

peut-être une évacuation plus complète du poison ? C'est qu'en effet, non seulement il vide l'estomac de son contenu, mais très probablement il est précédé et accompagné d'une sécrétion gastrique assez abondante, de sorte

LAVAGE DE L'ESTOMAC.

TABLEAU XXII. — A) *Liqueur de* FOWLER.

Chiens morphinisés (1/2 centigr. par kilogramme).

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	$KAsO_2$ en AS_2O_3		Lavage fait avec :	à un intervalle de	Durée du lavage	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie	OBSERVATIONS
			total	par kilogr.						
1	19 déc.	3100	0,031	0,010	3 lit. Na_2CO_3 2 °/o + 1 litr. d'eau ordinaire	1 h.	12′	+	12 1/2 j.	Assez bien les premiers jours. Poids : 28 déc. 2880 + le 1 janv. (1902).
2	23 »	6200	0,124	0,020	3 lit. Na_2CO_3 2 °/o + 3 litr. d'eau ordinaire	5′	14′	+	17 jours	Poids : 28 déc. 5400 gr.; 10 janv. (1902) + 3740 gr.
	12 »	3700	0,074	0,020	2 lit. Na_2CO_3 2 °/o	5′	11′	+	6 1/2 j.	Poids : + 3100 gr. (à l'autopsie, lésions très atténuées).
	10 »	6300	0,126	0,020	1 1/2 litre K_2CO_3 3 °/o	5′	8′	+	< 12 h.	
	14 »	3000	0,060	0,020	3 lit. Na_2CO_3 2 °/o	1 h.	10′	+	6 1/2 j.	
	17 »	8300	0,166	0,020	3 lit. Na_2CO_3 2 °/o + 3 lit. d'eau	2 h.	13′	+	18 1/2 j.	(Le lavage retire de l'estomac encore des aliments !) Poids : 19 déc. 8000 gr.; 28 déc. 7000 gr. + 5 janv. (1902) 5400 gr.
	18 »	6500	0,325	0,050	3 lit. Na_2CO_3 2 °/o + 3 lit. d'eau	2 h.	18′	+	< 12 h.	Poids : 6300 gr. (à l'autopsie, lésions très accusées).

B) *Anhydride arsénieux.*

Chiens morphinisés.

Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	As_2O_3 donné		Lavage fait avec :	à un intervalle de	Durée du lavage	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
		total	par kilogr.						
27 déc.	5410	0,135	0,025	3 lit. Na_2CO_3 2 °/o + 2 litr. d'eau	15′	13′	+	13 jours	Poids : 28 déc. 5100 gr.
28 nov.	4000	0,200	0,050	2 litr. solution physiol. à 9 °/oo	41′	20′	+	10 1/2 j.	» + 3100 gr.
17 déc.	7500	0,375	0,050	3 lit. Na_2CO_3 2 °/o + 3 litr. d'eau	15′	14′	+	9 1/2 j.	» 19 déc. 7300 gr.
19 »	6200	0,310	0,050	id.	4 h.	25′	+	4 jours	
7 »	2555	0,127	0,050	1 litre solution physiol. à 9 °/oo	25′	10′	+	< 12 h.	

que de chaque cellule vers l'intérieur de l'estomac se produit une espèce

morphinisés et où le vomissement survenu était l'effet du poison, on constate des survies nombreuses, définitives pour des doses même plusieurs fois mortelles. La survie se montre plus fréquente, nous l'avons dit déjà, pour les doses élevées que pour les doses mortelles simples.

Il est donc certain que le vomissement seul peut sauver l'animal et il semble permis de conclure aussitôt qu'en accélérant et en multipliant l'acte du vomissement, les cas de survie doivent être plus nombreux. C'est ce que nous avons cherché à démontrer par des expériences spéciales à l'aide des vomitifs proprement dits, parmi lesquels nous avons choisi le chlorhydrate d'apomorphine en injections hypodermiques, et le sulfate de cuivre à l'intérieur aux doses renseignées dans les tableaux XXIIIa, a^{bis} et b.

Dans le but de pouvoir provoquer le vomissement à des intervalles voulus après l'administration du poison, nous avons fait nos premiers essais sur des chiens morphinisés. Mais comme la morphine, qui empêche le vomissement arsenical, empêchait aussi le sulfate de cuivre, ainsi que l'apomorphine, si ce n'est à des doses excessives, de provoquer le vomissement, nous avons dû en revenir au mode expérimental employé dans les essais des tableaux VIII et X; en d'autres mots, donner le Fowler et l'anhydride arsénieux à des chiens non morphinisés. Puis, le vomissement arsenical seul s'étant produit ou non, le provoquer, respectivement le répéter par les vomitifs précités. Afin d'expérimenter dans des conditions plus semblables (éviter l'influence du contenu stomacal) tous les chiens des tableaux XXIIIa, a^{bis} et b étaient à jeûn depuis 24 à 36 heures, détail important, qui peut nous expliquer la différence de résultat de ces tableaux avec ceux des tableaux VIII et X.

En cas d'intoxication fowlérienne, le vomissement spontané et provoqué atténue donc notablement les effets du poison; à certaines exceptions près, la survie devient longue, sans être définitive comme dans certaines expériences du tableau VIII. En tous cas, le vomissement comparé au lavage après les mêmes intervalles paraît plus efficace.

De même, en cas d'empoisonnement par l'acide arsénieux, la survie des animaux du tableau XXIIIb est en moyenne plus longue que celle des animaux du tableau XXIIb. Mais comment se fait-il qu'aucun des animaux du tableau XXIIIb n'ait survécu définitivement, puisque nous laissions

à jeûn, ceux-là avaient l'estomac rempli d'aliments au moment de l'ingestion du poison, qui, de plus, était encore enrobé dans la plupart des cas. Les conditions du milieu dans lequel arrivait l'arsenic étaient donc essentiellement différentes.

Puisque, le poison étant infusé dans un estomac vide, ni le lavage, ni le vomissement n'en expulsent d'ordinaire une dose suffisante pour empêcher la mort, il faut bien admettre qu'il a disparu de l'estomac soit par absorption stomacale soit par évacuation dans le duodénum. Bien des faits démontrent qu'une substance soluble, arrivant dans un estomac vide, peut-être absorbée en quelques instants, et, s'il s'agit d'un poison, provoquer très rapidement une intoxication générale. Rien n'empêche donc, quand il s'agit de la liqueur de FOWLER, d'attribuer l'inefficacité du lavage surtout, et en partie des vomitifs, à l'absorption trop rapide du poison par l'estomac à jeûn. Mais cette absorption si rapide, pour l'anhydride arsénieux, fort peu soluble d'une manière générale, ne se comprend pas.

D'autre part, l'inégalité de la durée de survie à la suite des lavages faits ou des vomissements déterminés après les mêmes intervalles et après les mêmes doses, nous amène à admettre que les insuccès du traitement sont dûs en partie à ce que l'estomac réagit contre l'arsenic non seulement par le vomissement, mais aussi et peut-être même avant, par des péristaltiques physiologiques évacuant son contenu dans le duodénum.

Les recherches de PENZOLDT, de VON MERING, de IDE et de leurs élèves (Cf. La Cellule, vol. XIV, p. 296; vol. XVII, pp. 285 et 325) démontrent qu'en cas de vacuité de l'estomac, la plus grande partie des liquides ingérés quitte rapidement ce viscère, et est résorbée dans l'intestin. Après trente minutes, il n'en resterait dans l'estomac qu'une partie peu importante.

« Cette quantité d'aliments (ou de boisson) qui passe non digérée dans l'intestin, dit MARBAIX (loc. cit., p. 297), devient très importante quand il s'agit d'aliments toxiques ou de médicaments violents. » Nous croyons donc que, l'estomac étant vide, si nous y infusons une dose mortelle de liqueur de FOWLER ou d'acide arsénieux plus ou moins dilués avec de l'eau, la péristaltique stomacale, provoquée déjà par l'eau seule, et accélérée encore par l'action de l'arsenic, peut évacuer, parfois déjà après quelques instants, la majeure partie du poison dans l'intestin.

Cette considération, entre autres, nous a amené à tenter l'étude systématique des purgatifs seuls sur l'empoisonnement arsenical, afin de voir si par la purgation seule on pouvait empêcher d'une manière suffisante l'absorption du poison, et par conséquent sauver l'animal.

Nous basant, pour éviter les multiples essais avec les nombreux

VOMITIFS.

TABLEAU XXIII. — A) *Liqueur de* FOWLER *et apomorphine.*

Chiens non morphinisés.

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Liqueur de FOWLER administrée par sondage				Apomorphine inj. hypoderm.		Injectée après	Vomit après	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie	OBSERVATIONS
			par animal		par kilogr.		par animal en gr.	par kilogr. en gr.					
			en c.c.	en As_2O_3	en c.c.	en As_2O_3							
1	21 déc.	6035	12,1	0,121	2.0	0,020	0,06	0,01	5′	3′	+	64 jours	Poids : 28 déc. 5800 gr.; 6 févr. 4800 gr.; + 23 févr. (1902) [illegible] gr. Pas de vomissements spontanés avant l'injection d'apomorphine.
2	21 »	5420	10,84	0,108	2,0	0,020	0,055	0,01	14′	2′	+	10 1/2 j.	Vomit spontanément après 10 minutes; injecté 4 minutes après; revomit après 2 min. Poids : 28 déc. 4600 gr.
3	21 »	4980	9,96	0,099	2,0	0,020	0,049	0,01	15′	2′	+	23 jours	Vomit spontanément après 13 minutes; injecté 2 min. après; revomit 2 min. après. Poids : 28 déc. 4050 gr.
4	31 »	6010	30,0	0,300	5,0	0,050	0,06	0,01	8′	1′	+	22 »	Vomit spontanément après 7 minutes; injecté 1 min. après; revomit 1 min. plus tard. Poids : 11 janv. 5400 gr ; 15 janv. [illegible] gr.; 23 janv. + Poids : 4015 gr.

A^bis) *Liqueur de* FOWLER *et sulfate de cuivre.*

Chiens non morphinisés.

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Liqueur de FOWLER administrée par sondage				$CuSo_4$ par kilogr. en gr. (sondage)	Donné après	Agit après	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie	OBSERVATIONS
			par animal		par kilogr.							
			en c.c.	As_2O_3 en gr.	en c.c.	As_2O_3 en gr.						
1	23 déc.	4920	9,8	0,098	2,0	0,020	0,05	8′	1′	+	22 jours	Vomit sponte sua après 7 min. $CuSO_4$ 1 min. après, agit après 1 min.
2	23 »	4870	24,3	0,243	5,0	0,050	0,05	6′	1′	+	< 12 h.	Vomit spontanément après 3 min. $CuSO_4$ 3 min. après. Vomissements après 1 min. Poids : + 4640 gr.

B) *Anhydride arsénieux et apomorphine.*

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Morphine par kilogr.	As_2O_3 donné		Apomorphine		Injectée après	Vomit après	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie	OBSERVATIONS
				total	par kilogr.	par animal en gr.	par kilogr. en gr.					
1	7 déc.	5270	pas de Morphine	0,263	0,050	0,010	0,0019	22′	2′	+	21 1/2 j.	Poids : 10 déc. 5020 gr.; 19 déc. 4500 gr.; 28 déc. 3600 gr.
2	21 »	2270	»	0,113	0,050	0,022	0,01	30′	1′	+	7 1/2 j.	Poids : 28 déc. 1900 gr.
3	21 »	3230	»	0,161	0,050	0,032	0,01	1 h.	4′	+	13 à 13 1/2 j.	» 28 déc. 2950 gr.
4	21 »	3660	»	0,183	0,050	0,036 0,036	0,01 0,01	2 h. 2 h. 20′		+	12 à 15 h.	N'a vomi que du mucus à 3 ou 4 reprises.
5	21 »	3020	1/4 ctgr.	0,150	0,050	0,030	0,01	3 h.	2′	+	8 1/2 j.	Poids : 28 déc. 2500 gr.
6	10 »	6000	1/2 »	0,300	0,050	0,01 0,01	0,00167 0,00167	20′ 25′	> 10′	+	23 3/4 j.	Vomissements et diarrhée la nuit. Poids : 19 déc. [illegible] gr.; 28 déc. 4300 gr. 2 janv. (1902) + 3720 gr.
7	28 nov.	5400	1/2 »	0,270	0,050	0,01 0,04	0,0019 0,0074	32′ 1 h. 08′	> 8′	+	25 1/2 j.	Vomissements et diarrhée la nuit. Poids : 3 déc. 4500 gr.; 10 déc. 4000 gr.; 19 [illegible] gr.; 21 déc. + 3625 gr.

purgatifs, sur les données de la littérature, nous avons surtout employé la colocynthine, qui est, en effet, assez active chez le chien pour l'indication à remplir ici [1].

Afin d'empêcher le vomissement de l'arsenic administré, et dans l'espoir de pouvoir saisir ainsi l'effet de la seule exonération purgative, nous avons essayé de provoquer la purgation chez des chiens morphinisés d'abord et empoisonnés ensuite, et cela à l'aide de la colocynthine (4 centigr. par kilogramme) comme aussi à l'aide de l'huile de croton (une goutte par kilogramme).

Autre obstacle ici : la morphine, de même qu'elle empêche le vomissement, empêche aussi, à un haut degré, la purgation de se produire, ce qui indique, soit dit en passant, que l'exagération de la péristaltique par les substances purgatives constitue le mécanisme principal de leur mode d'action.

Les essais tentés ainsi, sur des chiens tantôt morphinisés, tantôt non morphinisés, sont réunis, avec les détails ad hoc, dans les tableaux XXIVA, B et B^{bis}.

Comme on le voit par les expériences 2 à 6 (tableau XXIVA), la purgation qu'a pu produire la colocynthine malgré la morphine a été insuffisante pour évacuer le poison. Les animaux sont morts à peu près dans les mêmes laps de temps que ceux des expériences correspondantes du tableau XIII. L'expérience 1 de ce même tableau XXIVA, où le poison et la colocynthine ont été vomis en partie, est, au point de vue de la survie, du même ordre que plusieurs expériences du tableau VIII et du tableau XXIIIA. L'action de la purgation sur l'empoisonnement par l'anhydride arsénieux semble un peu mieux ressortir des expériences des tableaux XXIVB et B^{bis}; en effet chez les deux chiens morphinisés la survie de 40 heures et 13 jours (avec sulfate de magnésie) est supérieure au moins à celle des expériences 12 et 13 du tableau XVI; de même la survie assez conséquente des animaux 1 et 2 du tableau XXIVB ne plaide pas contre une certaine certaine action des purgatifs en cas d'empoisonnement par As_2O_3.

Pour élucider nettement l'action des purgatifs en cas d'empoisonne-

TABLEAU XXIV. — A) FOWLER *et colocynthine.*

Nº	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Morphine injectée par kilogr.	Liqueur de FOWLER administrée — par animal — en c.c	en As_2O_3	par kilogr. — en c.c.	en As_2O_3	Colocynthine — totale en gr.	par kilogr. en gr.	Donné après	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie	OBSERVATIONS
1	24 déc.	4548		9,1	0,091	2.0	0,020	0,182	0,04	5'	+	25 j.	Vomissements spontanés 7 min. après la colocynthine. Un peu de diarrhée la nuit. Poids : 28 déc. 3900 gr.; 11 janv. 3400 gr.; 15 janv. 3200 gr.
2	27 »	2620	1/4 ctgr. après 1rs vomts	5,2	0,052	2,0	0,020	0,105 0,210	0,04 0,08	17' 36'	+	<12 h.	Vomissements spontanés 7 min. après le FOWLER ; revomit 1 minute après la colocynthine. Injection morph. 6 min. après. Colocynthine 12 min. plus tard. A peine un peu de diarrhée dans la nuit.
3	27 »	3160	1/2 ctgr. après 1ers vomts	15,8	0,158	5,0	0,050	0 126	0,04	10'	+	<12 h.	Vomissements spontanés 4 min. après le FOWLER ; colocynthine 6 min. plus tard ; revomit en 2 min.; après 4 min. injection morph. et 8 centigr. par kilogramme de colocynthine; à peine un peu de diarrhée dans la nuit.
4	24 »	5000	1/2 ctgr.	10,0	0,100	2,0	0,020	0,200	0,04	5'	+	<12 h.	Les diverses substances ont été administrées dans leur ordre d'inscription. A peine un peu de diarrhée dans la nuit.
5	25 »	3480	1/2 ctgr.	6,9	0,069	2,0	0,020	0,139	0,04	5'	+	<18 h.	Ni diarrhée, ni vomissements.
6	26 »	5450	1/4 ctgr.	10,9	0,109	2,0	0.020	0,218 0,218	0,04 0,04	5' 1 h. 24'	+	<12 h.	Substances données dans l'ordre indiqué. Le chien vomit 35 min. après la dernière dose de colocynthine. Vomissements et diarrhée la nuit. Poids : + 4720 gr.

B) *Anhydride arsénieux et colocynthine.*

Chiens non morphinisés.

Nº	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	As_2O_3 donné — total	par kilogr.	Colocynthine — totale	par kilogr.	Donné après	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie	OBSERVATIONS
1	23 déc. 1901	7700	0,385	0,050	0,308	0,04	5'	+	7 1/2 j.	Pas de vomissements. Après 2 h., sialorrhée, bientôt suivie de diarrhée abondante, qui continue pendant la nuit. Assez bien le lendemain. Poids : 28 déc. 6500 gr ; 31 déc. + 5540 gr.
2	2 janv. 1902	3750	0,187	0,050	0,150	0,04	10'	+	17 jours	Vomit 20 et 33 min. après la colocynthine; revomit l'après-midi et le soir, assez malade les jours suivants Poids : 11 janv. 3000 gr.; 15 janv. 2800 gr ; + 19 janv.

B^{bis}) *Anhydride arsénieux et sulfate de magnésie.*

Chiens morphinisés.

Nº	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	As_2O_3 en gr. — total	par kilogr.	$MgSo_4$ en gr — totale	par kilogr.	Donnée après	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie	OBSERVATIONS
1	7 déc. 1901	4220	0,211	0,050	20	4,76	10'	+	40 h.	Pas constaté de purgation.
2	28 nov. 1901	4600	0,230	0,050	10	2,18	39'	+	13 jours	Pas constaté d'effet, si ce n'est 21 heures après l'administration du purgatif; l'effet a persisté le soir et la nuit. Poids : 3 déc. 3700 gr.; 10 déc. 2700 gr. 11 déc. + 2660 gr.

premières sont déjà faites : à savoir, pratiquer la laparotomie, injecter l'arsenic dans le duodénum, et, après avoir déterminé la dose mortelle du poison ainsi administré, rechercher si la purgation, provoquée après injection intra-intestinale du poison, a une influence sur l'intoxication.

La liqueur de FOWLER, administrée de la sorte sous narcose chloroformique, s'est montrée d'une toxicité au moins égale, si pas supérieure, à celle après administration stomacale chez les chiens morphinisés (Cf. tableau XXV).

TABLEAU XXV. — *Liqueur de* FOWLER *(Injections intra-duodénales après laparotomie).*

No	Date de l'expérience (1900)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de liqueur de FOWLER administrée				Résultat — Survie + Mort	OBSERVATIONS
			par animal		par kilogr.			
			en c.c.	As_2O_3 en gr.	en c.c.	As_2O_3 en gr.		
1	9 sept.	4000	1,0	0,010	0,25	0,0025	—	Poids : 11 sept. 3880 gr.; 17 sept. 3600 gr. 3 oct. 4100 gr.; 24 oct. 4000 gr.; 15 janv. (1902) encore en vie.
2	7 »	3550	1,77	0,0177	0,5	0,005	+	< 24 heures.
3	10 »	5800	2,9	0,029	0,5	0,005	+	< 24 »
4	5 »	4044	4,0	0,040	1,0	0,010	+	< 24 »

Si l'on pouvait, chez des chiens empoisonnés ainsi par voie intra-duodénale, augmenter la survie ou les sauver par l'administration subséquente de purgatifs, elle démontrerait l'utilité de ces derniers. Ces expériences, nous ne les avons pas réalisées jusqu'ici.

Si nous n'avons encore pu mettre en évidence l'utilité des purgatifs, il n'en est pas de même du traitement par évacuation stomacale. Les expériences des tableaux XXII et XXIII montrent nettement que le lavage, et surtout les vomitifs, appliqués en temps utile, peuvent au moins retarder l'empoisonnement par l'anhydride arsénieux, et d'une façon plus notable que l'antidote, celui par la liqueur de FOWLER; mais nos essais de traitement chez les animaux empoisonnés à jeûn sont loin d'avoir donné des résultats aussi favorables que ceux notés dans les tableaux VIII et X, où le vomissement spontané a sauvé nombre d'animaux non à jeûn.

Il y a ici encore une série d'expériences à exécuter et comprenant les points suivants : 1° détermination de la dose mortelle de FOWLER ou d'As_2O_3 administrés en mélange à des aliments chez des chiens morphinisés, 2° lavage de l'estomac dans les mêmes conditions, afin de déterminer pendant combien de temps on peut alors retirer encore une

quantité suffisante du poison; 3° étude systématique de l'influence des vomitifs sur l'empoisonnement arsenical, également en cas de réplétion de l'estomac.

INFLUENCE DE L'ANTIDOTE COMBINÉ AUX MOYENS MÉCANIQUES.

TABLEAU XXVI. — A) *Lavage, après administration de Liqueur de* Fowler *et d'antidote en mélange.*

Chiens morphinisés.

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Morphine par kilogr.	Liq. de Fowler en As_2O_3 par kilogr.		Quantité totale d'antidote en mélange (en c.c.)	Lavage fait avec	Après intervalle de	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
				en c.c.	As_2O_3 en gr.						
1	20 déc.	7020	1/2 ctgr.	2,0	0,020	40	3 lit. Na_2CO_3 2 °/o + 3 lit. eau	5'	+	30 jours	Poids : 28 déc. 6100 gr.; 11 janv. (1902) 5300 gr.; 15 janv. 5300 gr.; 20 janv. + 4040 gr.
2	19 »	3900	id.	2,0	0,020	20	3 lit. Na_2CO_3 2 °/o + 1 lit. eau	7'	+	< 12 h.	Poids : 3830 gr.
3	26 »	5220	id.	5,0	0,050	100	id.	5'	+	2 1/2 j.	» 4900 gr.

B) *Vomitifs, après Liqueur de* Fowler *et antidote en mélange.*

Chiens non morphinisés.

No	Date de l'expérience (1902)	Poids de l'animal en gr.	Liq. de Fowler par kilogr.		Quantité totale d'antidote en c.c.	Apomorphine par kilogr. en gr.	Donnée après	Vomissements après	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
			en c.c.	As_2O_5 en gr.							
1	2 janv.	2650	2,0	0,020	30	0,01	19'	2'	+	11 1/2 j.	Pas de vomissement spontané avant l'apomorphine. Poids : 11 janv. (1902) 1900 gr.; + le 13 janv. 1670 gr.
2	id.	3830	5,0	0,020	80	0,01	20'	2'	+	14 jours	Vomit spontanément après 10 à 15 min. Apomorphine 20 min. après le Fowler, agit au bout de 2 min. Poids : 11 janv. (1902) 3350 gr.; 15 janv. 3200 gr.; + 16 janv.

C) *Purgatifs, après Liqueur de* Fowler *et antidote en mélange.*

Chiens morphinisés (Nos 1 et 3 : 1/2 centigr. par kilogramme; No 2 : 1/4 centigr. par kilogramme).

No	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Liq. de Fowler par kilogr.		Quantité totale d'antidote en c.c.	Colocynthine par kilogr. en gr.	donnée après	Selles après	Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie	OBSERVATIONS
			en c.c.	As_2O_5 en gr.							
1	24 déc.	4720	2,0	0,020	60	0,04 0,04	11' 16'	< 1/2 heure	+	23 jours	Poids : 28 déc. 4400 gr.; 11 janv. 4000 gr.; 15 janv. 3700 gr.; 17 janv. + 3265 gr.
2	26 »	3120	5,0	0,050	50	0,04 0,04	5' 1 h. 10'		+	< 12 h.	A peine un peu de diarrhée. Poids : 2970 gr.
3	25 »	5480	5,0	0,050	100	0,04	5'		+	< 18 h.	Ni diarrhée, ni vomissements.

En tous cas, l'indication clinique qui découle dès maintenant de nos expériences est que l'empoisonnement par l'arsenic, — et sans doute par la plupart des poisons minéraux, — ne pourra être combattu avec quelque chance de succès définitif que par le lavage, surtout par les vomitifs, et peut-être accessoirement par les purgatifs, — non par les antidotes.

Toujours est-il, et c'est là dessus que nous terminons, que l'addition de l'antidote de l'arsenic à la liqueur de FOWLER n'a guère augmenté l'efficacité ni du lavage, ni des vomitifs, ni des purgatifs, ainsi que le démontrent les tableaux XXVIA, B et C(1).

Septembre 1902.

---

(1) La toxicité de l'arsenic présente une particularité qui mérite d'être relevée ; les très fortes doses tuent après un petit nombre d'heures (et même après quelques minutes par injection intraveineuse de la liqueur de FOWLER) ; à mesure qu'on diminue la dose, la mort survient plus tardivement (soit après quelques jours), et pour les petites doses, seulement après des semaines, et même des mois. Ainsi, une dose unique de 10 à 15 milligr. par kilogramme de As_2O_3 en nature, ou de 5 à 7,5 milligr. de As_2O_3 sous forme de liqueur de FOWLER, amènent d'ordinaire la mort après plusieurs semaines chez le chien, après plusieurs mois chez le lapin. De sorte que la courbe de la toxicité inscrite dans un système co-axial dont l'ordonnée représente les doses, et l'abcisse le temps de survie, est une parabole qui rejoint finalement la ligne horizontale. Par conséquent, à partir d'une dose toxique minimale, l'intoxication produite ne rétrograde jamais dans ses effets, et finit par déterminer la mort : comme nous le disions déjà, la plupart au moins des morts, même très éloignées, consignées dans nos tableaux, sont le fait de l'intoxication et non du séjour au laboratoire. A moins que l'homme ne présente réellement l'accoutumance à l'arsenic, ce que l'on prétend encore toujours, sans l'avoir jusqu'ici jamais pu reproduire expérimentalement chez les animaux, l'action de petites doses, dites non toxiques, administrées à des intervalles même très espacés, doit évidemment s'additionner, et produire ainsi une intoxication mortelle.

Sur la 3-Monométhylexanthine

PAR

LE Dr E. IMPENS.

Les monométhylexanthines ont été d'abord retirées des urines, comme produits de la décomposition régressive que subissent la caféïne, la théobromine, la paraxanthine et la théophylline pendant leur passage dans l'organisme animal. C'est à ce point de vue seul qu'elles fixèrent au début l'attention des expérimentateurs ; les quantités de ces substances que l'on obtenait de cette manière, étaient d'ailleurs beaucoup trop minimes pour que l'on pût songer à en entreprendre l'étude pharmacologique comparative.

Ce n'est que tout récemment que, grâce aux travaux de FISCHER, on est parvenu à préparer la plupart des dérivés de la xanthine par voie de synthèse. Cette préparation est toutefois encore très laborieuse; aussi n'existe-t-il jusqu'à ce jour que deux publications assez détaillées traitant des monométhylexanthines ; ce sont celles d'ALBANESE (Arch. f. exper. Pathol. und Pharm, Bd. 43, p. 305) et de N. ACH (Arch. für exper. Pathol. und Pharm. Bd. 44, p. 319).

ALBANESE a étudié l'action de la 3-méthylexanthine et de l'hétéroxanthine sur l'organisme en général et sur les divers appareils en particulier. Il s'est servi dans ses essais, tantôt de produits isolés des urines d'animaux ayant ingéré de la caféïne, tantôt de produits préparés par la méthode synthétique de FISCHER. C'est pourquoi l'on a mis en doute certains des résultats qu'il a obtenus sous prétexte que les substances qu'il avait employées n'étaient pas absolument pures ou d'égale composition.

Ayant eu l'occasion de me procurer de la 3-monométhylexanthine pure, préparée suivant une méthode plus simple que celle de FISCHER, sur les détails de laquelle je n'ai pas à insister ici, j'ai cru qu'il n'était pas dénué d'intérêt de refaire quelques essais avec cette substance et d'en comparer les résultats avec ceux d'ALBANESE.

La 3-méthylexanthine dont je me suis servi, se présente à l'état de poudre cristalline blanche, de saveur légèrement amère. Examinée au microscope, elle apparait sous forme de prismes plus ou moins allongés. Lorsqu'elle cristallise lentement de ses solutions aqueuses, il arrive que ces prismes deviennent visibles à l'œil nu et constituent un enchevêtrement volumineux d'aiguilles minces et assez longues.

La 3-méthylexanthine est peu soluble dans l'eau; à la température ordinaire elle se dissout dans ce véhicule à environ 1 sur 3000; la théobromine se dissout à 1 sur 1600, la caféïne à 1 sur 80 environ.

Elle est beaucoup plus soluble dans les lessives alcalines de soude et de potasse, avec lesquelles elle se combine, pour former des sels comme la théobromine.

Les bases plus faibles, comme l'ammoniaque et les bases azotées organiques la dissolvent également. Le sel qu'elle forme avec l'ammoniaque est toutefois moins soluble que ceux de sodium et de potassium; ainsi, quand on met de la 3-méthylexanthine en contact avec de l'ammoniaque concentrée, elle se dissout d'abord, pour recristalliser quelque temps après à l'état de combinaison ammoniacale; celle-ci se dissout à nouveau en présence d'un excès d'eau. Avec la baryte la 3-méthylexanthine donne naissance à un sel insoluble, cristallisé en écailles brillantes, et caractéristique, car il la différencie de tous les autres dérivés méthylés de la xanthine; enfin elle précipite encore de ses solutions, même les plus diluées, en présence de sels d'oxydule de cuivre, à l'état de combinaison cuivreuse.

Il résulte de ces données, que la 3-méthylexanthine est une substance de résorption difficile et lente lorsqu'on la donne en nature. La meilleure façon de l'administrer, est de la dissoudre dans juste la quantité nécessaire de soude caustique, d'ammoniaque diluée ou d'une solution de pipérazine. Il est évident que ces solutions doivent être immédiatement employées, parce qu'au contact de l'acide carbonique de l'air elles se décomposent rapidement.

I. — Essais sur les poissons.

L'action toxique de la caféïne est facile à démontrer chez le poisson, même en solution assez diluée, comme 0,1 %. Cette faible concentration

n'est toutefois même pas réalisable avec la 3-méthylexanthine ainsi que nous l'avons vu, de sorte qu'une comparaison directe avec la caféïne est impossible.

Si l'on plonge un poisson dans une solution sursaturée de 3-méthylexanthine, soit 0,3 sur 500, on n'observe guère qu'une légère hyperexcitabilité réflexe, et un peu de rigidité dans les muscles de la queue, se traduisant par la position courbée en S que prend cette dernière. On ne peut songer à élever la concentration de la solution de 3-méthylexanthine, en dissolvant la base dans un alcali; ces solutions ont toujours une réaction alcaline très prononcée et sont mal supportées par les poissons sur lesquels elles agissent à la manière d'un caustique.

II. — Essais sur les grenouilles.

La 3-méthylexanthine est facile à injecter aux grenouilles, en solution alcaline sodée ou avec de la pipérazine. La résorption dans le sac lymphatique est assez rapide. Je donnerai, pour plus de brièveté, les protocoles des diverses expériences que j'ai faites :

A) Trois grenouilles temporaria reçoivent en injection dans les muscles extenseurs de la cuisse quelques gouttes d'une solution à 1 °/o de 3-méthylexanthine avec de la pipérazine. Il ne se produit aucune rigidité musculaire; la caféïne et la théobromine à la même concentration occasionnent une telle raideur dans les muscles injectés que le membre demeure pendant plusieurs heures dans un état d'extension forcée.

B) Une autre grenouille temporaria reçoit dans les muscles extenseurs de la cuisse droite quelques gouttes d'une solution à 2 °/o de 3-méthylexanthine dans la soude caustique. Dix minutes après l'injection il se montre une certaine raideur dans le membre postérieur droit; cette raideur s'accentue peu à peu, et gène considérablement le saut de l'animal; la patte postérieure gauche reste tout-à-fait normale. Une heure après l'application du produit, la rigidité musculaire locale tend à diminuer; elle persiste toutefois encore jusqu'au soir (depuis 3 heures de l'après-midi). Le lendemain la grenouille est entièrement remise. *Il est donc bien évident que la 3-méthylexanthine, tout comme la xanthine elle-même et la plupart des méthylexanthines que nous connaissons, a la propriété de rigidifier les muscles; mais cette propriété est moins prononcée que chez la caféïne, la théobromine et la théophylline.*

C) Grenouille esculenta, 42 gr. Injection dans le sac lymphatique, de 0,01 gr. en solution avec de la pipérazine, soit 0,000238 gr. par gramme de poids, à 9 h. 50'.

A 9 h. 55', la grenouille est couverte d'écume sur tout le corps.

10 h. 5'. Les mouvements sont plus raides, plus difficiles.

10 h. 25'. Tout est de nouveau normal.

11 h. 17'. Aucun symptôme.

D) Grenouille esculenta, 26 gr. Injection de 0,01 gr. en solution sodique, soit 0,000384 gr. par gramme de poids, à 9 h. 25'.

9 h. 35'. Les mouvements sont plus gauches, plus raides.

10 h. 10′. Apathie ; la grenouille se relève difficilement de la position dorsale.

10 h. 30′. Les membres sont raides, mais cet état n'est que médiocrement prononcé. Réflexes normaux.

11 h. Même situation.

11 h. 25′. La raideur diminue.

3 h. La grenouille est de nouveau normale.

E) Grenouille temporaria, 43 gr. Injection de 0,02 gr. en solution sodique, soit 0,000465 gr. par gramme de poids, à 3 h. 16′.

3 h. 30′. Mouvements gênés ; se relève mal de la position dorsale.

3 h. 35′. Malgré ses efforts la grenouille ne parvient plus à reprendre sa position normale, quand on la couche sur le dos ; les mouvements sont raides ; la respiration est nulle.

3 h. 40′. Mouvements plus raides encore ; le saut devient presque impossible ; la grenouille retombe sur le dos lorsqu'elle essaie de sauter. Le sens de l'équilibre est toutefois intact ; les réflexes sont normaux.

3 h. 45′. La rigidité musculaire augmente ; les mouvements deviennent très pénibles et sont fort restreints ; la circulation reste bonne.

4 h. 30′. Même état.

4 h. 45′. La rigidité devient toujours plus intense ; les mouvements volontaires ne sont pas abolis.

Le lendemain à 3 heures, la grenouille est morte.

F) Grenouille esculenta, 30 gr. ; injection de 0,015 gr. en solution sodique, soit 0,0005 gr. par gramme de poids, à 3 h. 30′.

4 h. 20′. Aucun symptôme net.

5 h. Rien, sinon un peu de gêne dans les mouvements.

6 h. Retour à l'état normal.

G) Grenouille esculenta, 46 gr. ; injection de 0,03 gr. en solution sodique, soit 0,000652 gr. par gramme de poids à 10 h. 58′.

11 h. 30′. Mouvements spasmodiques, saute de tous côtés violemment, et crie d'une façon convulsive, quand on lui touche le nez ; les réflexes sont exagérés.

11 h. 35′. Il se montre également de la raideur musculaire ; les mouvements deviennent difficiles ; les réflexes sont toujours exagérés ; crie encore quand on la prend ou quand on lui touche le nez, mais moins fort ; se relève mal de la position dorsale ; la respiration est irrégulière.

11 h. 40′. Respiration nulle ; rigidité musculaire générale ; réflexes toujours exagérés.

11 h. 50′. Raideur intense dans tous les membres ; cette raideur est accompagnée d'une contracture convulsive qui donne à la grenouille une position caractéristique ; elle se tient presque immobile sur ses pattes arc-boutées ; elle gonfle encore son thorax pour crier, quand on la prend, mais ne parvient plus à produire de son ; la circulation est difficile et lente.

12 h. Les réflexes deviennent faibles ; la circulation est à peine visible.

12 h. 30′. La grenouille est toute raide ; il n'y a plus de contracture convulsive ; c'est uniquement de la rigidité passive, due à l'action musculaire de la 3-méthylexanthine.

2 h. 45′. Mort apparente ; à l'ouverture du thorax, le cœur bat encore faiblement.

H) Grenouille esculenta, 36 gr.; injection de 0,04 gr. en solution sodique, soit 0,00111 gr. par gramme de poids, à 9 h. 42'.

10 h. Raideur musculaire et maladresse; se relève difficilement de la position dorsale. Pas d'exagération des réflexes.

10 h. 10'. La rigidité augmente; les mouvements sont fort restreints; ne parvient plus à se relever quand on la met sur le dos; respiration nulle.

10 h. 30'. Réflexes nuls; rigidité générale; mouvements nuls, circulation très lente.

10 h. 45'. Mort; cœur en diastole, gonflé de sang, encore excitable.

SCHMIEDEBERG a démontré la différence d'action de la caféïne chez la grenouille temporaria et la grenouille esculenta (Arch. f. exp. Pathologie und Pharmac., Bd, II); alors que chez la première espèce les convulsions tétaniques caractéristiques à cette base xanthique ne se montrent qu'exceptionnellement, et que par contre le phénomène de la rigidité musculaire y est très intense, chez la seconde espèce c'est exactement le contraire qui s'observe. L'esculenta présente à la suite de l'injection de la caféïne de fortes convulsions tétaniques, et pas ou point de rigidité musculaire.

Nous retrouvons ce même phénomène pour la 3-méthylexanthine.

Ainsi qu'il ressort des essais que je viens de relater, la raideur musculaire, quoique ne faisant pas cependant défaut, est moins prononcée, à doses égales, chez l'esculenta, que chez la temporaria; de même ce n'est que chez l'esculenta que l'on observe de l'excitation médullaire.

Il en résulte que la 3-méthylexanthine est moins toxique pour l'esculenta; la temporaria succombe aux troubles circulatoires et respiratoires qu'amène la rigidité générale, à une dose (0,000465 gr. par gramme de poids) qui ne produit chez l'esculenta que de vagues symptômes.

Si nous voulons résumer l'action toxique générale de la 3-méthylexanthine chez la grenouille, nous voyons :

1° qu'elle est beaucoup moins toxique que la théobromine et à plus forte raison que la caféïne (0,01 de théobromine pour une grenouille de 50 à 60 gr. constitue déjà la dose létale certaine; d'après LAZZARO 0,005 gr. de théobromine serait même suffisant);

2° que, comme la caféïne, mais à un degré incomparablement plus faible, elle produit chez la grenouille esculenta une excitation de la moëlle épinière, se traduisant par de l'hyperexcitabilité réflexe, des cris spasmodiques par contraction convulsive des parois thoraciques, et de la contracture des membres;

3° que chez la temporaria elle agit comme la xanthine et comme la théobromine, produisant une rigidité musculaire intense, qui amène la mort en arrêtant la respiration et la circulation du sang dans les vaisseaux par compression mécanique de leur lumière; que chez l'esculenta, les

petites doses ne produisent qu'une gêne peu prononcée des mouvements; les doses moyennes, de l'excitation médullaire suivie de rigidité musculaire généralisée, et la mort par le même mécanisme que chez la temporaria; enfin les fortes doses, une rigidité musculaire générale intense, masquant l'excitation musculaire. Il est probable que la phase ultime de l'intoxication est en partie constituée par de la paralysie centrale; la rigidité qui persiste jusqu'à la mort empêche toutefois de le constater;

4° que le cœur est peu atteint et constitue probablement l'ultimum moriens. L'action de la 3-méthylexanthine chez la grenouille se rapproche donc plus de celle de la théobromine, et surtout de la xanthine, tout en conservant toutefois quelques caractères de celle de la caféïne.

III. — Essais sur le cœur isolé de grenouille.

Ces expériences ont été faites avec l'appareil de Williams transformé; les résultats ont tous été concordants, il me suffira de relater ici l'une d'entre elles.

Hauteur de charge	Hauteur de surcharge	Volume de 10 pulsations	Fréquence en 60"	Travail par 10 pulsations
18 centimètres	0 centimètres	5 centimètres cubes	33	0 gram.centim.
18 »	10 »	4,6 »	»	46 » »
18 »	20 »	4 »	»	80 » »
18 »	30 »	3,3 »	»	99 » »
18 »	40 »	2,4 »	»	96 » »
18 »	35 »	2,9 »	»	101,5 » »
18 »	0 »	5 »	»	0 » »
0,06 °/o de 3-méthylexanthine dans le liquide nutritif : 18 centimètres	0 »	5,2 »	33	0 » »
	10 »	4,8 »	»	48 » »
	20 »	4,2 »	»	84 » »
	30 »	3,4 »	»	102 » »
	40 »	2,3 »	»	92 » »
	35 »	2,9 »	»	101,5 » »
	0 »	5,2 »	»	0 » »
	30 »	3,45 »	»	103,5 » »
	35 »	2,9 »	»	101,5 » »
Liquide nutritif pur	0 »	5 »	»	0 » »

ce que nous avons observé dans les essais généraux précédents : la 3-méthylexanthine ne possède pas l'influence de la caféïne sur le cœur. La fréquence n'est pas modifiée, l'élasticité semble légèrement augmentée, ainsi qu'il ressort de l'augmentation de volume du pouls. Celle-ci n'est pas due à une augmentation de la force; car en considérant la hauteur de surcharge à laquelle se produit le travail maximum, nous voyons qu'elle est plus basse pendant le passage du liquide nutritif chargé de 3-méthylexanthine. Nous pouvons donc conclure que la force absolue du cœur tend plutôt à diminuer; il résulte de ces données que sous l'influence de la 3 méthylexanthine le débit du cœur augmente lorsqu'il n'a pas de résistance à vaincre, mais qu'il se restreint plus rapidement que normalement à mesure que cette résistance croît.

Nous verrons plus loin, que comme pour la théobromine, l'action de la 3-méthylexanthine sur le cœur n'est pas du tout la même chez la grenouille et chez les animaux à sang chaud.

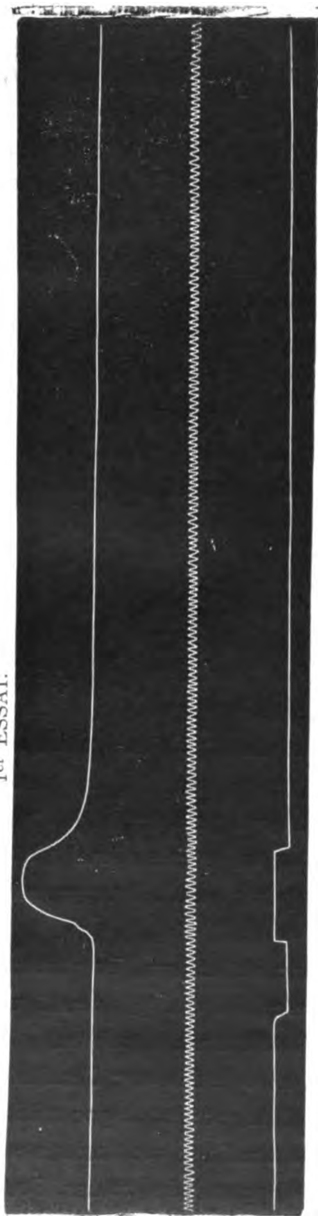
IV. — Essais sur le muscle de la grenouille.

Le graphique de la contraction musculaire fut d'abord pris sur l'un des gastrocnémiens à l'état normal, puis sur l'autre après injection de 3-méthylexanthine. On admet en effet que les deux gastrocnémiens sont absolument comparables chez la plupart des grenouilles; des expériences préalables m'ont démontré que les différences qui peuvent se présenter entre les graphiques de ces deux muscles chez un même animal sont en général tout-à-fait négligeables. Cette façon d'opérer est d'ailleurs courante dans les essais de ce genre.

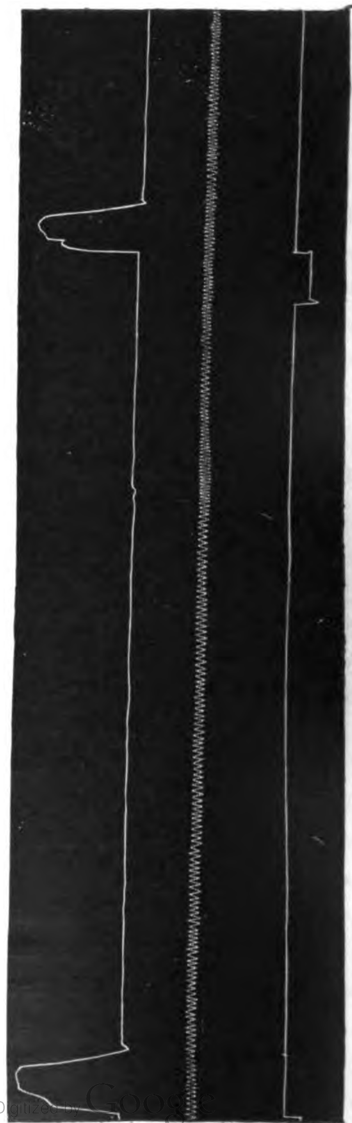
Les grenouilles qui étaient à ma disposition étaient malheureusement capturées depuis longtemps; la contraction musculaire était par conséquent médiocre et l'excitation électrique nécessaire devait être assez forte.

Le myographe dont je me suis servi, est celui de Marey; l'excitation a été opérée sur le sciatique, avec une intensité de courant de 900 milliampères dans le courant primaire, et avec une distance de 10 centimètres entre la bobine secondaire et la bobine primaire de l'appareil inducteur. Seul le courant d'ouverture a été employé à l'excitation; le moment de l'excitation

1er ESSAI.

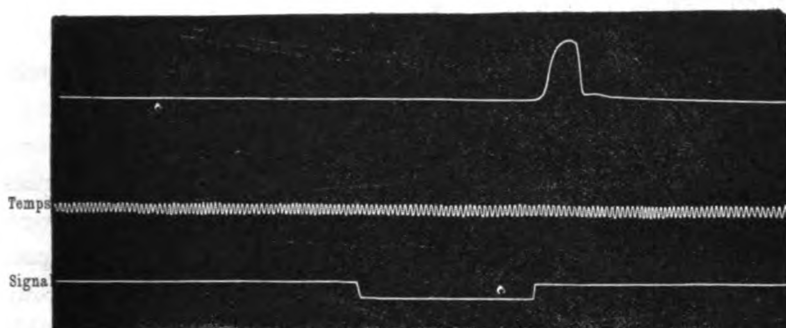


Gastro-cnémien droit normal.

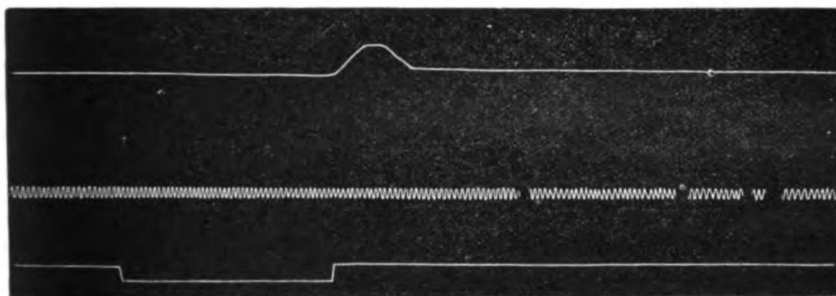


astro-cnémien gauche de la même grenouille après injection de 0,001 gr. de 3-méthylexanthine dans le sac lymphatique.

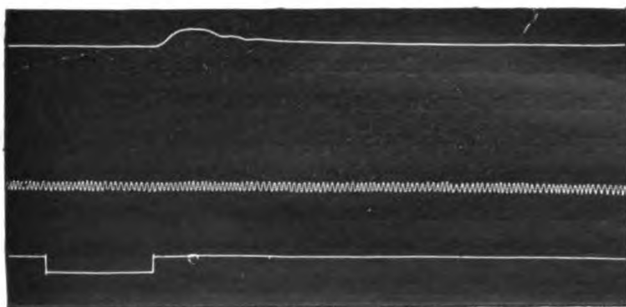
2e ESSAI.



Gastro-cnémien droit normal



Gastro-cnémien gauche 10 min. après l'injection de 0,02 gr. de 3-méthylexanthine dans le sac lymphatique.



Gastro-cnémien gauche 30 min. après l'injection.

Les conclusions que l'on peut tirer de ces essais sont en résumé celles-ci :

1° La 3-méthylexanthine, à faible dose, augmente, pour une excitation

de même valeur, l'amplitude de la contraction musculaire; en effet, la contraction normale étant représentée sur le graphique par une courbe de 10 millimètres de hauteur, celle qui se produit sous l'influence de la 3-méthylexanthine correspond à une courbe de 14 millimètres de hauteur soit 40 % en plus. (1er essai).

2° La 3-méthylexanthine, toujours à faible dose, naturellement, augmente l'élasticité du tissu musculaire. Normalement, le muscle après la contraction, ne revient pas immédiatement à sa longueur primitive; il reste toujours un temps plus ou moins long légèrement raccourci. Après injection de 3-méthylexanthine, le muscle, non seulement revient beaucoup plus vite à sa longueur normale, mais sous l'influence du ressort qui le tend, il s'allonge un instant au delà de cette longueur, pour retourner ensuite rapidement à ses dimensions primitives. Ce phénomène est nettement visible sur les tracés du 1er essai.

3° Il en résulte que l'intervalle qui sépare le moment de l'excitation, de celui où le muscle est revenu à son état normal, est plus court sous l'influence de la 3-méthylexanthine; le muscle est donc plus vite prêt pour une nouvelle contraction.

4° A forte dose, la 3-méthylexanthine n'a pas l'action que nous venons de décrire dans les 3 paragraphes précédents. Il ne se produit que de la rigidité musculaire; l'amplitude de la contraction musculaire est moindre; le muscle ne revient plus à sa longueur primitive; au contraire il se raccourcit de plus en plus, à mesure que l'influence de la substance se prononce. De même la durée de la période latente semble augmenter dans ces conditions.

Les résultats que j'ai obtenus dans mes expériences sur les grenouilles, correspondent, dans leurs lignes générales, à ceux d'Albanese. Voici, d'ailleurs, comment il s'exprime à ce sujet, dans sa publication, vol. 43, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmacologie, p. 306 et suivantes : « Die » Wirkung der beiden Monomethylxanthine (3- und 7-monomethylxanthin) » besteht hauptsächlich in einer Starre der Körpermusculatur... Die beiden » Arten, R. temporaria und R. esculenta, verhalten sich gegen die erstarrende » Wirkung nicht wesentlich verschieden... An Fröschen, die mit Gaben » von 0,008—0,01 gr. 3-Methylxanthin vergiftet waren, liess sich in » myographischen Versuchen am Gastrocnemius eine Steigerung der » Leistungsfähigkeit der Muskeln, wie nach Coffeïn, nachweisen...

» Das Nervensystem wird auch ziemlich früh angegriffen. Bei beiden » Substanzen handelt es sich hauptsächlich um eine allgemeine Lähmung, » welcher ein schwacher Tetanus vorausgehen kann, der aber lange nicht » die Heftigkeit und Dauer hat, wie der nach Coffeïn... Die R. temporaria

» zeigt unter der Wirkung der beiden Monomethylxanthine nur Lähmungs-
» erscheinungen...

» In Bezug auf die Art ihrer Wirkungen und ihrer Wirksamkeit » stehen daher die Monomethylxanthine dem Xanthin näher als den höher » methylirten Xanthinen...

» Das Herz ist, wie oben angegeben, das ultimum moriens... Am » WILLIAM'schen Apparat konnte eine Vermehrung der Pulsfrequenz, wie » nach Coffeïn, nicht beobachtet werden. Man kann im Allgemeinen » annehmen, dass das Herz unter dem Einfluss der Monomethylxanthine » sich in derselben, nur weniger ausgesprochenen Weise verhält, wie nach » Theobromin. »

Les observations d'ALBANESE et les miennes ne concordent cependant pas en tous points : ainsi, en ce qui concerne l'action musculaire rigidifiante de la 3-méthylexanthine, par exemple. Alors qu'ALBANESE n'a pu constater à ce sujet de différence appréciable entre les deux espèces de grenouilles, il m'a paru, au contraire, que l'esculenta est bien moins sensible à cette action que la temporaria. Il en est donc de la 3-méthylexanthine, comme de la caféine (voir : SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmac. Bd. 2), le fait est seulement moins net, moins patent.

Je n'ai jamais pu constater non plus avec évidence la paralysie générale, qui, selon ALBANESE, formerait la caractéristique de l'influence de la 3-méthylexanthine sur le système nerveux. Je suis cependant bien loin de nier l'existence de cette paralysie ; mais je crois, comme je l'ai déjà dit plus haut, qu'elle ne se développe que dans la phase terminale de l'intoxication, car elle est toujours précédée par la rigidité musculaire qui se généralise assez rapidement et persiste jusqu'à la mort, masquant tout symptôme paralytique et le soustrayant ainsi à l'observation.

V. — Essais sur les animaux à sang chaud.

1° TOXICITÉ.

A) Un chat de 1387 gr. reçoit per os 0,2 gr. de 3-monométhylexanthine par kilogr. en solution dans la quantité nécessaire d'alcali, à 11 h. 9' ; à 3 h. il n'y a encore aucun symptôme d'intoxication.

Le lendemain, le chat est toujours normal.

B) Un autre chat de 1340 gr. reçoit per os, en solution alcaline 0,4 gr. par kilogr., sans qu'il se produise aucun effet.

même forme; il urine copieusement à plusieurs reprises, mais pas de signes d'empoisonnement.

E) Un chat de 1947 gr. reçoit per os 0,18 gr. de théobromine par kilogr., sous la même forme toujours, à 9 h. 25′; à 10 h. 20′, il se produit un violent accès de convulsions tétaniques, et l'animal meurt peu après.

F) Un chat de 1825 gr. reçoit per os 0,2 gr. de théobromine par kilogr. à 9 h., à 9 h. 50′ mort brusque, pendant un accès de convulsions tétaniques.

Ces essais montrent bien le peu de toxicité de la 3-méthylexanthine; alors que 0,4 gr. de cette base administrés par la voie stomacale restent sans effet, une dose de 0,18 gr. de théobromine est déjà sûrement et rapidement létale.

On pourrait invoquer le peu de solubilité de la substance, qui est en partie précipitée par les acides dans l'estomac, pour expliquer sa faible toxicité. Nous verrons cependant que la résorption n'en est pas si médiocre que l'on serait tenté de l'admettre au premier abord, et surtout qu'elle n'est pas assez restreinte pour atténuer à tel point l'action physiologique.

Il reste donc bien établi que cette base est moins toxique que la théobromine.

En injection intraveineuse, la 3-méthylexanthine se montre beaucoup plus active, naturellement. ALBANESE, dans ses essais, a observé que chez le chien des doses de 0,2 gr. et chez le lapin 0,35 gr. par kilogramme, introduites par la voie intraveineuse, provoquent des convulsions toniques et cloniques, pendant lesquelles la respiration s'arrête, tandis que le cœur continue à battre régulièrement. Ces doses ne sont pas encore létales, il faut 0,3 à 0,4 gr. par kilogramme chez le chien, et 0,5 gr. chez le lapin pour amener la mort. Ces doses sont relativement très hautes et l'on voit qu'il faut, même en l'injectant dans la veine, le double ou le triple de la dose létale de théobromine administrée per os, pour arriver au même effet avec la 3-méthylexanthine.

Je n'ai pas répété ces expériences avec le produit pur que j'avais sous la main, d'abord parce que les expériences de toxicité dans lesquelles on introduit le poison directement dans le système vasculaire, ne sont pas absolument irréprochables; c'est là une méthode peu naturelle, qui inonde brusquement les organes délicats de sang chargé de toxique à une concentration exagérée. Ensuite, comme d'après les essais sur les animaux à sang froid, il est fort probable que la substance dont s'est servi ALBANESE différait très peu de la mienne, il était inutile de sacrifier des animaux pour constater à nouveau des phénomènes que cet auteur avait suffisamment observés et décrits.

2° Essai sur la pression sanguine.

J'ai dû évidemment me servir dans cet essai de la voie intraveineuse pour l'application de la 3-méthylexanthine; ce n'est pas, comme je viens de l'exprimer, une méthode de choix; mais ici, il n'y avait pas moyen de l'éviter à cause de la lenteur relative de la résorption du produit par la voie digestive, eu égard au peu de temps dont on dispose dans ce genre d'expériences.

Voici les résultats obtenus :

Chat de 2300 gr.

Temps	Hauteur de la pression sanguine en centim. de Hg.	Varia
10 h. 45′—10 h. 58′	13,4—13,8 centimètres	Pression normale moyenne.
10 h 59′	12—12,6 centimètres	0,05 gr. de 3-méthylexanthine, en solution alcaline sodique, injecté dans la veine jugulaire.
11 h.	12 centimètres	Injection de 0,05 gr., soit en tout 0,1 gr.
11 h. 1′ 30″	12,4—12,6 centimètres	» » » » » » » 0,15 »
11 h. 2′	14,3—14,6 centimètres	
11 h. 3′	11,8 centimètres	» » » » » » » 0,2 »
11 h. 5′	11,8 centimètres	» » » » » » » 0,25 »
11 h. 6′	11 centimétres	» » » » » » » 0,3 »
11 h. 7′	12—13 centimètres	» » » » » » » 0,35 »
11 h. 7′ 30″	10,2 centimètres	
11 h. 8′	8,6 centimètres	» » » » » » » 0,4 »
11 h. 10′	10 centimètres	
11 h. 11′	9,2 centimètres	» » » » » » » 0,45 »
11 h. 11′ 30″	10,4 centimètres	
11 h. 12′	9,6 centimètres	» » » » » » » 0,5 »
11 h. 13′	9,6—7,2 centimètres	» » » » » » » 0,55 »
11 h. 14′	6,8—5,4 centimètres	» » » » » » » 0,6 »
11 h. 15′	6,4 centimètres	
11 h. 16′	7—5,8 centimètres	» » » » » » » 0,65 »
11 h. 16′ 30″	6—5 centimètres	» » » » » » » 0.7 »
11 h. 17′	11 centimètres	» » » » » » » 0,75 »
11 h. 17′ 30″	5—3,4 centimètres	» » » » » » » 0,8 »
11 h. 19′	4,2 centimètres	» » » » » » » 0,85 »
11 h. 20′	4 centimètres	» » » » » » » 0,9 »
11 h. 20′ 30″	4 centimètres	» » » » » » » 0,95 »
11 h. 21′	6 centimètres	» » » » » » » 1 »
11 h. 25′	6,2 centimètres	
11 h. 30′	4,4 centimètres	

s'est élevée après l'injection d'un décigramme de 3 méthylexanthine à 260; plus tard les pulsations sont devenues encore plus rapides et par suite difficiles à compter.

Les fragments suivants du tracé de la pression sanguine rendront compte de cette altération du pouls, qui non seulement s'accélère, mais encore devient beaucoup plus petit.

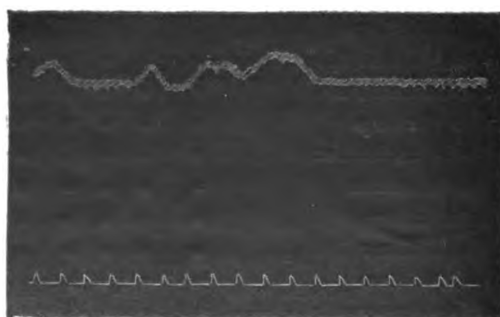
Normale.



Niveau o du manomètre.
Pression normale.



Après injection : 0,15 gr.



Après injection : 0,7 gr.

Ce tracé a une ressemblance frappante avec celui que l'on obtient en

injectant de la théobromine; pour les deux substances ce sont les mêmes caractères généraux : à faible dose, pression à peine modifiée, à dose plus forte, pression progressivement réduite, et dès le début de l'action, accélération et diminution de volume du pouls.

Dans mes essais avec la théobromine, je n'ai jamais observé d'élévation notable précédant la chute de la pression artérielle. Il semble en être de même pour la 3-méthylexanthine, car dans l'expérience que je viens de décrire, la pression tombe sans qu'il y ait eu d'abord d'élévation au dessus de la normale.

Cette substance ne semble donc pas avoir l'action vaso-constrictive de la caféïne; elle n'a d'ailleurs conservé de l'action cardiaque de cette dernière base, que l'influence accélératrice. Pour le reste, tout comme la théobromine, elle réduit le travail du cœur, lorsqu'on l'administre à dose suffisante. Il est d'ailleurs probable que lorsque l'on administre le produit per os, il doit avoir fort peu d'action sur le cœur et sur la pression du sang.

Albanese, dans son travail déjà cité, a observé au début de l'action de la 3-méthylexanthine une augmentation de la pression artérielle. Je ne puis m'expliquer la contradiction qui existe entre ses constatations et les miennes; je ne puis comprendre non plus la raison pour laquelle le chat que j'ai eu en expérience n'a présenté aucun symptôme d'excitation nerveuse, aucune convulsion, ni tonique, ni clonique, même après avoir reçu 1 gr. de substance dans la jugulaire. Cette dose, d'après Albanese, eut dû être mortelle; or, le chat s'est remis de son intoxication et j'ai été obligé de le tuer en lui injectant un autre produit. Ce n'est pas cependant que les chats soient peu sensibles à l'action convulsivante des bases xanthiques; avec la caféïne, par exemple, ils réagissent régulièrement et ont des convulsions violentes. Il se peut que, la 3-méthylexanthine étant très rapidement éliminée, comme Albanese l'a observé du reste, et le temps que j'ai mis à l'injecter ayant été relativement assez long, la concentration du produit dans le sang soit restée trop faible pour causer les convulsions.

3° Essais sur la diurèse.

Ces essais ont été faits sur des lapins mâles; l'urine a été recueillie

3 h. 15′. 0,8 gr. de 3-méthylexanthine, per os, en solution avec q. s. de NaOH ; en tout 20 c.c. de liquide.

4 h. 10′. 4 c.c. d'urine = 1,095 c.c. par heure et kilogr.; effet diurètique : 1,095—0,708 = 0,387. soit **54,6** °/o de la sécrétion normale.

5 h. 10′. 4 c.c. d'urine = 1,095 c.c. par heure et kilogr.; effet diurétique : **54,6** °/o.

6 h. 10′. 5 c.c. » = 1,37 c.c. » » effet diurétique : **93,5** °/o.

Moyenne des 3 heures : **1,188** c.c. par heure et kilogr.; densité : 1,022; effet diurétique moyen : **67,7** °/o.

De 6 h. 10′ à 9 h. 10′ du lendemain : 136 c.c. d'urine = 9,06 par heure = 2,48 par heure et kilogr.; densité : 1,015.

Effet diurétique moyen pendant ces 15 dernières heures : **250** °/o.

B) Lapin de 3500 gr. Nourriture fraîche (feuilles, carottes, etc.).

9 h. Vidé la vessie.

10 h.	12,5 c.c. d'urine	= 3,57 c.c.	par heure	et kilogr.	Moyenne par heure et par kilogr. : **2,19** c.c. Densité : 1,017.
11 h.	15,5 c,c, »	= 4,43 c.c.	»	»	
12 h.	7 c.c. »	= 2 c.c.	»	»	
3 h.	11 c.c. »	= 1,046 c.c.	»	»	

3 h. 5′ 1 gr. de 3-méthylexanthine per os, en solution sodée.

4 h. 19 c.c. d'urine = 5,43 c.c. pr heure et kgr.; effet diurétique : **148** °/o. Densité : 1,012

5 h.	16 c.c. »	= 4,56 c.c.	»	»	»	»	**100,8** °/o	Densité : 1,0176
6 h.	8 c.c. »	= 2,28 c.c.	»	»	»	»	**nul.**	

Moyenne de ces 3 heures : **4,08** c.c. par heure et kilogr.; densité : 1,0148.

Effet diurétique de ces 3 heures : **86,25** °/o.

De 6 h. à 9 h. du lendemain : 146 c.c. d'urine = 2,78 par heure et kilogr. Densité : 1,009.

Effet diurétique pendant ces 15 heures : **26,9** °/o.

c) Lapin, 3850 gr. Nourriture sèche.

9 h. Vidé la vessie.

10 h.	5 c.c. d'urine	= 1,296 c.c.	par heure	et kilogr.	En moyenne par heure et kilogr. : **0,682** c.c. Densité : 1,026.
11 h.	2,5 c.c. »	= 0,65 c.c.	»	»	
12 h.	2,5 c.c. »	= 0,65 c.c.	»	»	
3 h.	6 c.c. »	= 0,52 c.c.	»	»	

3 h. 5′. 1 gr. de 3-méthylexanthine per os, en solution avec de la pipérazine.

4 h. 13,5 c.c. d'urine = 3,5 c.c. par heure et kilogr.; densité : 1,018; effet diurétique : **414** °/o.

5 h. / 6 h. } 5 c.c. d'urine = 0,65 c.c. par heure et kilogr.; effet diurétique : **nul**.

Moyenne des 3 heures : **1,6** c.c. par heure et kilogr.; effet diurétique : **134,5** °/o.

D) Lapin de 3570 gr. Nourri aux carottes, même pendant l'essai, alors que les autres lapins étaient mis au jeûn depuis la veille.

Lendemain, 9 h. Vidé la vessie.

10 h. 1 gr. de 3-méthylexanthine, en solution sodée, per os.

12 h. 100 c.c. d'urine = **9,35** c.c. par heure et par kilogr. ; densité : 1,0095.
3 h. 106 c.c. » = **9,88** c.c. » » densité : 1,012.
6 h. 99 c.c. » = **8,4** c.c. » » densité : 1,008.

Dans la nuit, environ 150 c.c. d'urine, émise spontanément.

En moyenne : **9,23** c.c par heure et kilogr. pendant les 9 premières heures d'observation.

Effet diurétique : **nul**.

E) Lapin de 3585 gr.; à jeûn depuis la veille ; nourriture sèche.

9 h. 10'. Vidé la vessie.
12 h. 10'. 12 c.c. d'urine = 1,115 c.c. par heure et kilogr.
3 h. 10'. 7 c.c. » = 0,65 c.c. » »
} En moyenne : **0,882** c.c. par heure et kgr. ; densité : **1,036**.
3 h. 15'. 1 gr. de 3-méthylexauthine per os, en solution avec NaOH.
6 h. 10'. 9,55 c.c. d'urine = **0,88** c.c. par heure et kilogr. Densité : 1,0385.

Lendemain, 9 h. 10'. 28 c c. d'urine = **0,52** c.c. par heure et kilogr. Densité : 1,0393.

Effet diurétique : **nul**.

F) *Essai sur la diurèse chez le pigeon :*

Nombre d'évacuations de 9 h. 30' à 10 h. : **4**; consistance molle, pâteuse.

10 h. 3'. 0,1 gr. de 3-méthylexantine en solution avec q. s. de NaOH dans 5 c.c. d'eau, per os.

De 10 h. 3' à 10 h. 30', 3 évacuations un peu plus liquides.

De 10 h. 30' à 11 h. 3', 3 évacuations tout-à-fait liquides.

De 11 h. 3' à 11 h. 30', 4 évacuations, copieuses, claires, ne se troublant que peu par le refroidissement.

De 11 h. 30' à 12 h., 4 évacuations, liquides, copieuses, claires, nettement diurétiques.

La diurèse continue dans la même mesure jusqu'à 2 h. 50'.

De 3 à 4 h., 8 évacuations moins liquides et se troublant assez rapidement.

Après 4 h., les évacuations redeviennent solides.

Ce dernier essai montre nettement l'action diurétique de la 3-méthylexanthine; il permet également de constater combien elle est inférieure à celle de la théobromine; avec cette dernière base, la diurèse se produit 10 minutes après l'ingestion, et les évacuations liquides et copieuses se succèdent au début toutes les 3—4 minutes, puis toutes les 5 minutes, alors que l'influence de la 3-méthylexanthine met 30 minutes à se faire sentir, et que le nombre des évacuations ne dépasse pas 8 à l'heure.

L'effet diurétique maximum observé, 1 heure après l'ingestion, a été de 414 %.

Dans mes essais sur la théobromine (ces Archives, vol. IX), j'ai trouvé comme valeur moyenne de l'effet diurétique, pour les 3 premières heures après l'ingestion de 0,6 à 0,75 gr. de cette substance, 497,8 à 510 %. Le maximum observé a été de 1197 %. De plus, la diurèse n'a jamais fait défaut, dans aucun de mes essais.

ALBANESE, au cours de ses expériences, a observé peu après l'injection de la substance, une diurèse énorme, allant jusqu'au centuple de la sécrétion normale; puis il a vu, lorsque la dose était suffisante, la sécrétion baisser rapidement pour tomber au dessous de la normale; les canalicules du rein étaient oblitérés par des cristaux de 3-méthylexanthine qui s'y était précipitée!

Nous sommes loin, dans nos essais, d'avoir obtenu pareils résultats.

Il est vrai qu'ALBANESE s'est servi de la voie intraveineuse pour administrer le produit; aussi peut-on constater ici une fois de plus l'effet d'une concentration exagérée de la substance active dans le sang, se traduisant par une excitation extraordinaire de la glande rénale, et une élimination excessive de la substance injectée, amenant l'obturation des conduits urinifères. Ce sont là tous phénomènes qui ne se produisent point lorsque l'on emploie un mode d'administration plus naturel.

Pour déterminer la valeur diurétique d'un produit, il n'est pas de méthode plus sujette à donner des résultats erronés, que l'injection intraveineuse; bien des substances, qui en réalité ne sont que des diurétiques médiocres ou pour ainsi dire nuls au point de vue pratique, causent une augmentation notable de la sécrétion d'urine lorsqu'on les introduit directement dans le système vasculaire. Je ne citerai comme exemple que celui du symphorol N. ou caféïnesulfonate de sodium qui, injecté dans la veine, produit une forte diurèse, alors qu'administré per os, il n'est pas capable d'augmenter la sécrétion rénale; et cependant ce produit est soluble dans l'eau et facilement résorbable.

On pourrait en effet objecter que la 3-méthylexanthine ingérée per os

particules composant le dépôt. La solution ammoniacale claire fut additionnée d'acide acétique; il se produisit bientôt un précipité cristallin, qui filtré, lavé à l'eau froide et séché pesait 0,3 gr. Ce précipité était de la 3-méthylexanthine pure, ainsi qu'il était facile de s'en convaincre par les réactions caractéristiques de cette substance (sel de Baryum cristallisé et insoluble dans l'eau, même à chaud; solubilité dans l'NH_3, les alcalins; précipitation par les sels cuivreux, etc.), et par l'examen microscopique. L'urine elle-même, après filtration des cristaux de 3-méthylexanthine, fut traitée par le procédé de Krüger et Schmidt (1) et de cette façon il fut encore possible d'isoler 0,2 gr. de 3-méthylexanthine. En somme, j'ai donc retrouvé dans l'urine émise pendant les 18 heures après l'administration d'un gramme de produit, 0,5 gr. de celui-ci, c'est-à-dire 50 %. Ce n'est pas là, je crois, le résultat d'une si mauvaise résorption. L'analyse de l'urine des autres lapins m'a donné pour l'élimination des chiffres semblables.

Nous ne pouvons croire non plus que la 3-méthylexanthine se soit, dans nos expériences, précipitée dans les canalicules urinifères; car la résorption intestinale n'est certes pas assez rapide pour amener dans le sang une concentration de produit capable de causer une élimination aussi exagérée; d'ailleurs je n'ai pas remarqué que les urines continssent des cristaux de 3-méthylexanthine au moment de leur émission; au contraire, elles étaient chez tous les animaux nourris avec des feuilles ou des carottes, absolument claires et limpides.

Nous devons, par conséquent, admettre que la 3-monométhylexanthine, de même que la 7-monométhylexanthine ou hétéroxanthine, n'a plus les propriétés diurétiques puissantes qui caractérisent les trois diméthylexanthines, et qu'elle se rapproche par là, comme par beaucoup d'autres de ses propriétés pharmacologiques, nettement de la xanthine.

Elberfeld, 3 août 1902.

(1) Cette méthode consiste à isoler les bases puriques en les précipitant par un mélange de sulfate de cuivre et de bisulfite de sodium. Je me suis servi dans mes essais d'acétate de cuivre, qui rend le réactif plus sensible.

Aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität Prag (Director Prof. Dr J. Pohl).

Ueber die Giftfestigkeit der Kröten.

von

Otto HEUSER,
stud. med.

Die natürliche Immunität gewisser Thierarten gegen Gifte, gegen Bakterienproducte bietet den willkommenen Fall, die näheren Bedingungen über das Zustandekommen dieser Immunität untersuchen zu können. So hat beispielsweise die Immunität des Igels und des Vogels gegen fremde, der Schlangen und Aale gegen die von ihnen selbst erzeugten Gifte zu manigfachen Arbeiten angeregt.

Es sei gestattet über eine Analyse eines Falles von Immunität oder Giftfestigkeit einer Thierart Bericht zu erstatten.

Die gemeine Kröte (*Bufo cinereus*) enthält in ihrem Hautsekret, in ihrem Blut ein Herzgift, dessen genaue Darstellung in jüngster Zeit durch Faust (1) erfolgt ist, das von ihm den Namen *Bufotalin* erhalten hat und das nach Art der Stoffe der Digitalisreihe auf das Kaltblüterherz wirkt. Die Thatsache, dass die Kröten gegen ihr eigenes Gift indifferent sind, war bereits Vulpian und Fornara bekannt und ist von letzerem als Gewöhnung an dieses Gift gedeutet worden.

Honda (2), welcher die Vulpian'schen Angaben bestätigt und durch Einbeziehung des Helleboreins und Muscarins erweitert, hat die Ursachen dieser Resistenz nicht weiter verfolgt; gerade in dieser Richtung bewegen sich die folgenden Versuche.

(1) E. S. Faust : *Ueber Bufonin und Bufotalin*. Arch. f. experim. Path. u. Pharmak., 47., p. 278, 1902. (Hier Literatur des Gegenstandes.)

(2) Archives de pharmacodynamie. Bd. IX. S. 431. 1901.

Zuerst stellte ich mir die Aufgabe, durch eigene Erfahrung festzustellen, in welchem Umfange das Krötenherz auch gegen andere pflanzliche Produkte mit der eben genannten Herzwirkung resistent sei. Ich wählte hiezu die (infolge ihres leichten Löslichkeit in Wasser am bequemsten zu handhabenden) Vertreter der Digitalisreihe : das *Strophantin,* das *Helleborein* und das *Scillipikrin,* stellte für jedes der drei die minimale Giftdosis bei subcutaner Darreichung für das Herz von Rana temporaria fest und führte dann entsprechende Parallelversuche an Kröten aus :

1) RANA TEMPORARIA, 18 gr., Herz blossgelegt.
10 h. 13' Puls : 8. 8. 8 in 10 Sekunden.
10 h. 20' 1/4 c.c. einer 0.004 %-igen *Strophantinlösung* (also **0,000,01** gr.).
11 h. 28' deutliche Peristaltik des Herzens. Puls : 4. 5. 5.
11 h. 32' sehr starke Peristaltik.
11 h. 39' *Ventrikelstillstand in Systole.*

Diese Dosis (also 0,000,00055 gr. pro 1 gr. Temporaria) ist in wiederholten, übereinstimmenden Versuchen als minimal tötliche Dosis für Rana temporaria gefunden worden.

2) BUFO CINEREUS, 34 gr., Herz blossgelegt.
12 h. 6' Puls : 9. 8. 9 in 10 Sekunden.
12 h. 8' 1/2 c.c. einer 0,004 %-igen *Strophantinlösung* (**0,000,02** gr.) subkutan.
1 h. 7' Puls : 9. 8. 9.
3 h. 48' » 9. 9. 9.
5 h. 6' » 8. 7. 8.
6 h. 20' » 8. 7. 8.
Am anderen Morgen schlägt das Herz noch immer normal.

3) BUFO CINEREUS, 30 gr., Herz blossgelegt.
11 h. 57' Puls : 8. 8. 8 in 10 Sekunden.
12 h. 3' 1/2 c.c. einer 0,2 %-igen *Strophantinlösung* (also **0,001** gr.) subkutan.
12 h. 47' Puls : 6. 6. 6.
3 h. 23' » 4. 4. 4.
4 h. 37' Wiederum 1/2 c.c. derselber *Strophantinlösung* (**0,001** gr.).
5 h. 25' Puls : 3. 3. 3, normal.
7 h. 25' » 2. 3. 2, sehr schwache Contraktionen; Peristaltik war nicht aufgetreten.
Der Versuch wurde abgebrochen.

Es war hiermit erwiesen, dass man mit der 120 fachen Dosis Strophantin (im Vergleich zu Rana temporaria 0,066 : 0,00055 milligr.) in der fünffachen Zeit keinen typischen Herzstillstand bei der Kröte erzielen konnte.

4) RANA TEMPORARIA, 16 gr., Herz blossgelegt.
11 h. 55' Puls : 7. 7. 7 in 10 Sekunden.
11 h. 58' 1 c.c. einer 0,012 %-igen *Helleboreinlösung* (also **0,00012** gr.).

12 h. 32′ Puls : 6. 6. 6.

12 h. 34′ deutliche Peristaltik des Herzens.

12 h. 50′ starke Peristaltik. Puls : 5. 4. 4.

1 h. 35′ *Ventrikelstillstand in Systole.*

Diese Dosis (also 0,000,0075 gr. Helleborein pro 1 gr. Körpergewicht) wurde in zahlreichen Fällen als minimal tötliche Dosis für das Herz von Rana temporaria gefunden. Die Versuche mussten stets mit ganz frisch hergestellter Lösung vorgenommen werden, da nach meinen Erfahrungen Helleboreinlösungen schon nach wenigen Tagen ihre Wirksamkeit verlieren oder wenigstens zum Teil einbüssen. Die Resistenz der Kröten gegen Helleborein erhellt aus folgendem Versuch :

5) Bufo cinereus, 30 gr., Herz blossgelegt.

9 h. 20′ Puls : 6. 6. 6 in 10 Sekunden.

9 h. 22′ 1 c.c. einer 0,025 %-igen Helleboreinlösung (also **0,00025** gr.).

9 h. 45′ Puls : 5. 4. 5 mit norm. Herzform.

10 h. 30′ » 4. 4. 4 » » »

1 h. 25′ » 4. 4. 4 » » »

6) Rana tempor., 30 gr., Herz blossgelegt.

8 h. 50′ Puls : 8. 7. 8.

8 h. 55′ 1 c.c. einer 0,025 %-igen *Helleboreinlösung* (**0,00025** gr.).

9 h. 1′ deutliche Herzperistaltik. P.: 6. 7. 6.

9 h. 3′ *Ventrikelstillstand in Systole.*

Sodann wurde festzustellen versucht, bei welcher Dosis Helloborein das Krötenherz endlich doch in systolischen Stillstand verfällt. Bei vorsichtigen Injektionen von der für Temporarien minimal tötlichen Dosis angefangen fand sich, dass erst bei 0,000,0975 gr. pro 1 gr. Körpergewicht der Herztod eintritt u. zw. plötzlich und ohne deutliche Peristaltik; diese Dosis verhält sich zur der für Rana temporaria minimal tötliche Dosis wie 13 : 1; die Differenz ist also hier weit geringer als beim Strophantin. Honda (l. c., p. 438), fand bei Vergleich der Kröte mit japanischen Esculenten das Verhälltniss 53 : 1.

Was das *Scillipikrin* betrifft, so wurden auch hier ähnliche Resultate erhalten :

8) Rana tempor., 40 gr., Herz blossgelegt.

4 h. 6′ Puls : 9. 9. 9 in 10 Sekunden.

4 h. 8′ 1 c.c. einer 1 %-igen *Scillipikrinlösung* (also **0,01** gr.).

4 h. 14′ starke Peristaltik des Herzens.

4 h. 18′ *Ventrikelstillstand in Systole.*

9) Bufo cinereus, 30 gr., Herz blossgelegt.

4 h. 30′ Puls : 9. 9. 9 in 10 Sekunden.

4 h. 31′ 1 c.c. einer 1 %-igen *Scillipikrin* lösung (**0.01** gr.).

4 h. 53′ Puls : 6. 6. 6, normal.

5 h. 4′ kurze diastolische Stillstände und leichte Arythmie. Puls : 4. 4. 4.

5 h. 45′ Puls : 5. 6. 5, keine Herzperistaltik. Contractionen wieder normal u. rythmisch.

7 h. 15′ Puls : 5. 6. 5.

Der Versuch wurde hier abgebrochen; jedenfalls ergiebt sich aus

gegenüber Rana temporaria — ein Resultat, welches bei der chemischen Verwandtschaft der drei Stoffe nichts besonders Ueberraschendes hat.

II.

Zur Aufklärung der Ursachen dieser Resistenz mussten vor allem folgende Fragen erörtert werden :

1) Zerstört das Blut der Kröten die injizierten Stoffe der Digitalisreihe?

2) Ist im Blut der Kröten ein Antikörper gegen Bufotalin oder homolog wirkende Stoffe vorhanden?

3) Wird der injizierte Giftstoff etwa bei der Kröten sofort wieder ausgeschieden und wohin?

Was den *ersten* Punkt, die Frage nach einer eventuellen Zerstörung der injizierten Digitalisstoffe im Blut der Kröte betrifft, so war deren Beantwortung durch die Thatsache erschwert, dass, wie schon in der Einleitung erwähnt, das Krötenblut durch seinen Gehalt an Bufotalin an sich die Fähigkeit besitzt, auf das Temporarienherz eine typische Digitaliswirkung auszuüben; u. zw. beträgt die minimal tötliche Dosis Krötenserum pro 1 gr. Körpergewicht des Frosches ca **0,02** c.c.(1). Es wurde dies in den folgenden Versuchen, in denen ich behufs Konstatierung eines eventuell im Krötenblut vorhandenen gift-zerstörenden Momentes mit Mischungen von Krötenserum und Strophantin an Temporarien arbeitete, berücksichtigt; ich mengte eine ganz sicher unterminimal tötliche Dosis Krötenserum und eine ebenso bestimmt unterminimal tötliche Dosis Strophantin; wäre bei Injektion dieser Mischung an eine Temporarie keine tödtliche Herzwirkung aufgetreten, so hätte dies dafür gesprochen, dass das Strophantin auf irgend eine Weise unwirksam geworden wäre. Andererseits konnte das Eintreten einer typischen Herzwirkung nur so erklärt werden, dass Bufotalin und Strophantin sich in intaktem Zustande summiert hatten.

10) RANA TEMPORARIA, 20 gr., Herz blossgelegt.

9 h. 50′ Puls : 9. 8. 9 in 10 Sekunden.

9 h. 51′ 3/10 c.c. einer Mischung von 1/10 c.c. normalem *Krötenserum* + 2/10 c.c. einer 0,002 %-igen *Strophantinlösung* (**0,000004** gr.); die Mischung hatte 18 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden.

10 h. 7′ Puls : 8. 8. 8.

11 h. 3′ » 6. 5. 6.

---

(1) Nach meinen Erfahrungen enthält der entblutete Kröten*muskel* kein (chloroformlösliches) Gift, was der entgegengesetzten Angaben über den Aalmuskel (BENECH. Compt. r. 128. p. 833) wegen hervorgehoben sei.

11 h. 41′ deutliche Peristaltik des Herzens.

11 h. 45′ *Ventrikelstillstand in Systole.*

Es hat hier in der That eine Summierung von Bufotalin und Strophantin stattgefunden; das Strophantin wird also durch Krötenblut in keiner Weise geschädigt. Dem Einwand, dass intra vitam andere Verhältnisse vorliegen könnten, welche dennoch zu einer Beeinträchtigung des Strophantins im Blut der lebenden Kröte führen würden, suchte ich dadurch zu begegnen, dass ich eine mit einer ziemlich grossen Dosis Strophantin subkutan behandelte Kröte 1 1/2 Stunden nach der Injektion verbluten liess; das Blut wurde in einem schmalen Probegläschen abstehen gelassen und das Serum einer Temporarie injiziert. Die Gewichts- und Mengenverhältnisse waren dabei annähernd so gewählt, dass 1 c.c. des Serums die minimal tötliche Dosis Strophantin enthalten musste, vorausgesetzt, dass sich das Gift gleichmässig verteile und im Blute der Kröte nichts zerstört worden war:

11) Rana temporaria, 27 gr., Herz blossgelegt.

4 h. 28′ Puls: 11. 11. 11 in 10 Sekunden.

4 h. 25′ 1 c.c. Serum einer 87 gr. schweren Kröte, die mit 2 milligr. Strophantin vergiftet worden war.

4 h. 55′ Ventrikelstillstand in Systole.

Das Strophantin ist also auch in diesem Fall wirksam und unangegriffen geblieben, und es lässt sich daher aus den beiden Versuchen mit grosser Wahrscheinlichkeit der Schluss ziehen, dass die *Resistenz des Krötenherzens gegen Digitalisgifte nicht durch eine, selbst minimale Zerstörung der letzteren im Blute bedingt ist.*

Was *zweitens* die Frage nach einem im Blut der Kröten vorhanden Antikörper anbelangt, so kann dieselbe schon aus den eben geschilderten Versuchen (10 und 11) verneint werden; zur völligen Sicherstellung aber injizierte ich 2 gleich grossen Temporarien gleiche Teile Krötenserums; das eine Thier erhielt frisches Serum, das andere solches, welches durch 50 Minuten auf 61°C erhitzt worden war, eine Temperatur, bei welcher Antitoxine in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zerstört zu werden pflegen. In beiden Fällen war die digitalisartige Wirkung auf das Herz der Temporarien genau die gleiche.

Es blieb nun nur noch die *dritte* Frage zu entscheiden, ob etwa die in

Ich möchte gleich hier einfügen, dass alle diese Fragen bedeutungslos geworden wären, wenn es gelungen wäre, das Verhalten des isolierten Krötenherzens gegen Digitalisstoffe zu prüfen; mehrfache Versuche belehrten mich jedoch zu meinem Bedauern, dass eine derartige Versuchsanordnung in diesem Fall nicht möglich ist, weil das Krötenherz im Gegensatz zu seiner sonstigen Resistenz von weit grösser Empfindlichkeit als andere Kaltblüterherzen seine normalen Funktionen kurze Zeit nach der vorsichtigsten Herauspräparierung aus dem Gesamtorganismus einstellt. Ich musste mich daher mit einer möglichst exakter Beantwortung der aufgestellten Fragen auf indirectem Wege begnügen.

Würde die Ausscheidung der fraglichen Giftstoffe bei der Kröte durch die *Haut* erfolgen, so müsste an der enthäuteten Kröte eine typische Digitaliswirkung mit einer den Befunden bei Temporarien analogen Dosis zu erzielen sein. Es wurde hierüber nur ein Versuch angestellt: einer leicht chloroformierten, sorgfältig enthäuteten Kröte wurde 1 milligramm Strophantin (also einer im Vergleich zu Temporarien enormen Dosis) intraabdominal injicirt; nach 8 Stunden war kein Herzstillstand vorhanden. Dieses Resultat spricht *gegen eine Ausscheidung des Giftes durch die Haut.*

Ebenso wenig kann nach mehrfachen Untersuchungen von einer Ausscheidung der genannten Stoffe in den *Darm* die Rede sein. Zwar wirkten Extrakte des Magendarmkanals von Kröten, welche mit Strophantin behandelt worden waren, alterierend auf die Herzaktion von Temporarien ein; aber da dies erstens nicht in der typischen (systolischen) Weise erfolgte, wie sie den Digitaliskörpern bei subkutaner Applikation ausnahmslos eigen ist, und zweitens die gleiche Wirkung auch durch die Magen-darm-extrakte normaler Kröten hervorgerufen wurde, so scheint es sich hier um die Wirkung von Giftstoffen, wie sie normaler Weise im Magen-darmkanal vorhanden sind (Verdauungsprodukte, gallensaure Salze etc.) und nicht um spezifische Wirkung eingeführter Digitaliskörper zu handeln. In dieser Beziehung ist die Thatsache entscheidend, dass im Magen-darmkanal von Kröten, die mit grossen Dosen Strophantin vergiftet worden waren, kein mit Chloroform extrahierbarer Giftstoff

Besondere Aufmerksamkeit wurde einer eventuellen raschen Ausscheidung der eingeführten Digitalisstoffe durch die *Nieren* zugewendet. Versuche mit Chloroformextrakten des Harnes von Kröten, die mit kleineren oder grösseren Dosen Strophantin behandelt worden waren, zeigten in der That eine grosse Giftigkeit derselben für das Temporarienherz; es stellte sich jedoch bald heraus, dass die gleiche systolische Wirkung auch durch Chloroformextrakte eines normalen Krötenharnes, offenbar infolge seines Gehaltes an Bufotalin, hervorgerufen wird. Dass es sich hierbei mit grösster Wahrscheinlichkeit um diesen, dem Krötenorganismus spezifischen Giftstoff handelt, beweist wenigstens das völlig indifferente Verhalten der Chloroformextrakte von Frosch- und Menschenharn gegenüber den Temporarienherzen. Da nun Bufotalin und die hier in Frage kommenden Vertreter der Digitalisreihe in ihrem Verhalten zu Lösungsmitteln völlig identisch sind, blieb mir als einzige Entscheidung der zeitliche Vergleich der Wirkung, wie sie am Froschherzen durch der Harn normaler und mit Strophantin behandelter Kröten hervorgerufen wird. Der ausschlaggebende Versuch war folgender :

12) RAN. TEMPOR., 30 gr., Herz blossgelegt.
3 h. 10′ Puls : 9. 9. 9 in 10 Sekunden.
3 h. 11′ Chloroformextrakt von 1 1/2 c.c. Harn einer 32 gr. schweren Kröte, die vor 4 Stunden mit 0,0003 gr. Strophantin subkutan behandelt worden war.
3 h. 23′ Peristaltik des Herzens.
3 h. 52′ halbsystolischer Ventrikelstillstand

RAN. TEMP., 27 gr., Herz blossgelegt.
5 h. 20′ Puls : 11. 11. 11 in 10 Sek.
5 h. 22′ Chloroformextrakt von 1 c.c. normalen Krötenharn.
6 h. 3′ Peristaltik des Herzens.
6 h. 10′ halbsystolischer Ventrikelstillstand.

Die Differenz von 7 Minuten kann, wenn man sie nicht in das Bereich der individuellen Schwankungen rechnen will, durch das im zweiten Fall geringere Quantum Harn erklärt werden. Von einer namhaften Differenz der Giftwirkung in beiden Fällen kann keine Rede sein; und demgemäss ist auch die Annahme, als sei die Resistenz der Kröten gegen Digitaliskörper durch eine besonders rasche Ausscheidung derselben durch die Nieren bedingt, als widerlegt anzusehen.

III.

Die vorstehenden Versuche geben gar keinen Anlass die Resistenz der Kröten gegen Stoffe der Digitalisreihe in einem *ausserhalb* des Herzens gelegenen Moment zu suchen. Sie weisen vielmehr darauf hin, dass, ganz allgemein ausgedrückt, die Herzmuskulatur dieser Spezies in ihrer Reaktionsfähigkeit diesen Stoffen gegenüber besonders träge ist. Die eben

geschilderten Erfahrungen suchte ich dadurch zu erweitern, dass ich noch eine Reihe von Gifttypen auf das Krötenherz einwirken liess. Ich gruppiere diese Stoffe nach dem Gesichtspunkt

a) ob sie auf den muskulösen Apparat,

b) ob sie auf die nervösen Apparate einwirken.

Von Vertretern der *ersten* Gruppe untersuchte ich :

Baryumchlorid, Kupferoxyd, Arsenik, Kaliumnitrat, Alkohol, Chloralhydrat, Chloroform, Physostigmin, Veratrin, Coffein, Nikotin. Von diesen Stoffen zeigten eine Differenz in ihrer Herzwirkung bei Rana temporaria und Bufo cinereus nur *Alkohol* und *Physostigmin,* u. zw. konnte ich eine ganz deutliche Resistenz der Kröten gegen diese beiden Gifte nachweisen. Ueber einen anderen Repräsentanten dieser Reihe, das Chloroform, kann ich mich trotz mehrfacher Versuche nicht ganz sicher aussprechen; die Resultate waren sehr widersprechend; aber jedenfalls kann die Resistenz gegen diesen Körper, wenn sie überhaupt besteht, keine bedeutende sein. Die Ergebnisse, die ich beim Alkohol und Physostigmin erhielt, führe ich hier genau an :

13) RAN. TEMPOR., 40 gr., Herz blossgelegt.

4 h. 5' Puls : 10. 9. 10 in 10 Sekunden.

4 h. 7' 1 c.c. 10 °/o-igen *Alkohol.*

4 h. 30' Herzperistaltik. Puls : 8. 7. 8.

4 h. 45' Puls : 6. 6. 6.

4 h. 55' 1 c c. 10 °/o-igen Alkohol.

5 h. Puls: 5. 6. 5, deutl. systol. Verkleinerung des Herzens Peristaltik.

5 h. 28' *Ventrikelstillstand in Systole.*

14) BUFO CIN., 40 gr., Herz blossgelegt.

4 h. 53' Puls : 8. 8. 8.

4 h. 55' 2 c.c. 10 °/o-igen *Alkohol.*

5 h. 15' Puls : 6. 6. 6.

6 h. 45' » 6. 7. 6. normal.

8 h. 15' » 7. 6. 6.

Am anderen Morgen schlägt das Herz noch normal. Puls : 7. 7. 7.

15) RAN. TEMPOR., 30 gr., Herz blossgelegt.

4 h. 15' Puls : 8. 8. 8 in 10 Sekunden.

4 h. 18' 4/10 c.c. einer 1,5 °/o-igen *Physostigmin*lösung (**0,006**).

4 h. 44' Puls: 6. 6. 6 sehr schwache Contractionen.

4 h. 50' wieder 4/10 c.c. derselben Lösung (**0,006**).

5 h. 30' deutliche Peristaltik.

5 h. 40' *Ventrikelstillstand in Systole.*

16) BUFO CIN., 32 gr., Herz blossgelegt.

5 h. 53' Puls : 6. 5. 6.

5 h. 55' 1,2 c.c. einer 1,5 °/o-igen *Physostigmin*lösung (**0,018**).

5 h. 59' P.: 6. 5. 5 sehr kräftige Contract.

6 h. 2' 4/10 c.c. derselben Lösung (**0,006**).

6 h. 4' Puls : 4. 4. 4 normal.

6 h. 34' unverändert.

Am folgenden Morgen, 7 h. 40' P.: 3. 2. 3 keine Peristaltik.

Nikotin vermochte ich keine Differenz in der Herzwirkung bei Temporarien und Kröten aufzufinden.

In die zweite Gruppe der von mir untersuchten Herzgifte gehören das *Muscarin* und das diesem verwandte *Tetramethylammoniumchlorid.* Bezüglich des ersteren hat schon HONDA in der oben citierten Arbeit Versuche mit künstlich dargestelltem Muscarin angestellt und ist dabei zu den Schluss gekommen, dass in Bezug auf die Muscarinwirkung auf das Herz zwischen Temporarien und Kröten nur eine geringe Differenz besteht. Ohne eine genaue Grenzbestimmung gemacht zu haben, erscheint es mir doch nach meinen Resultaten mit natürlichem Muscarin, nicht richtig, von einer nur unbedeutenden Resistenz der Kröten gegen Muscarin zu reden. Ich führe als schlagendsten Beweis folgende Parallelversuche an :

17) RAN. TEMP., 32 gr., Herz blossgelegt.
9 h. 50′ Puls : 8. 8. 8 in 10 Sekunden.
9 h. 54′ 1/10 c.c. einer *Muscarinlösung* (gewonnen aus 5 c.c. alkoholischen Agaricus-muscariusextraktes, der auf dem Wasserbad abgedampft und mit 20 c.c. physiol. Kochsalzlösung aufgenommen wurde).
9 h. 57′ Puls : 4. 4. 4.
9 h. 58′ *Stillstand in Diastole.*

18) KRÖTE, 32 gr., Herz blossgelegt.
11 h. 1′ Puls : 5. 6. 5.
11 h. 2′ 1/10 c.c. derselben *Muscarinlösung* wie in Versuch 17.
11 h. 15′ Puls : 6. 6. 6.
11 h. 16′ 1/10 c.c. derselben Lösung.
11 h. 25′ Puls : 6. 6. 6.
11 h. 30′ wieder 2/10 c.c. derselben Lösung.
11 h. 35′ Puls : 6. 6. 6.
11 h. 36′ 4/10 c.c. derselben Muscarinlös.
11 h. 52′ Puls : 6. 6. 6. Contractionen werden schwächer.
12 h. 12′ Puls : 5. 5. 6.
2 h. 20′ » 5. 6. 5, keine vollkommenen Systolen mehr. Schlaffheit des Herzens.

Der Versuch wurde hier abgebrochen; er spricht dafür, dass bei Kröten eine *beträchtliche* Resistenz gegen Muscarin besteht.

Was das Tetramethylammoniumchlorid betrifft, so bestand ebensowenig Differenz in der Wirkung bei Temporaria und Bufo als bei HONDA's Versuchen mit künstlichem Muscarin : ein neuerlicher Beweis zu den bereits vorliegenden, dass die insomeren Muscarinbasen einander physiologisch nicht gleichwertig sind.

Zusammengefasst ergeben die vorstehenden Versuche die Tatsache, dass das Bufoherz nicht nur gegen Stoffe der Digitalisreihe, sondern auch gegen Physostigmin, Muscarin, Alkohol deutlich resistent ist.

So lange uns über die chemischen Reactionen zwischen den Bestandteilen der Herzmuskelfasern und den angeführten Agentien nichts Näheres

bekannt ist, müssen wir uns als Erklärung hiefür mit dem allgemeinen Ausdruck Organimmunität oder Organresistenz begnügen. Es liegt hier somit ein Beispiel *histogener* Immunität (BEHRING) vor.

Sodann gestatten obige Befunde noch eine weitere allgemeine pharmakologische Abstraction.

Nach Versuchen am Frosch allein wäre man geneigt die Chlorbaryumwirkung auf das Herz der Kaltblüter mit der Digitalinwirkung zu identificiren; ganz mit Unrecht, wie die verschiedene Resistenz der herangezogenen beiden Thierarten lehrt. Der Grundsatz, dass gleichartiger Functionsausfall nach verschiedenen Giften sich nicht mit Gleichheit des Angriffspunctes deckt, oder richtiger, dass die chemischen Reactionen, die Ursache der Giftwirkung sind, keine gleichartigen sind, — der für central wirkende Substanzen längst anerkannt ist — gilt somit auch für peripher angreifende Gifte.

IV.

Anhangsweise seien noch Versuche angeführt, die mit einer Bufo verwandten Art, der Unke, *Bombinator igneus,* ausgeführt wurden.

Diese Thiere enthalten in ihrem Hautsecret ein vom Bufotalin ganz verschiedenes Secret, — Phrynolysin — dessen Blutkörperchen zerstörende Wirkung erst jüngst von F. PRÖSCHER (1) untersucht wurde. Ein zweiter Bestandteil der frischen Bombinatorgiftes ist flüchtiger Natur, von spezifischem Geruch : ein Körper, der den mit Bombinatoren arbeitenden Experimentator zu stundenlang andauerndem Niesen und Schnupfen verurteilt; eine Lösungsfähigkeit für Blutkörperchen kommt diesem flüchtigen Körper nicht zu.

Phrynolysinlösungen gewann ich dadurch, dass ich eine Anzahl Bombinatoren in wenige c.c. physiologischer Kochsalzlösung tauchte und sie in derselben mit dem faradischen Strom kräftig tetanisirte. Unter mächtiger Schaumbildung, Dunkelfärbung trübt sich die Lösung, die nach Filtration zu den Versuchen brauchbar ist.

a) Wie verhalten sich Bombinatoren gegen Stoffe der Digitalisreihe? Hierüber kurzfolgende Daten :

20) BOMBINATOR 10 gr.
10 h. 58' Puls : je 10, 10, 10 in 10 Sekunden.
11 h. 02 normales Krötenserum (Bufotalin).
11 h. 40' lange, halb-systolische Stillstände.
12 h. 2' andauernder, nahezu völlig systolischer Stillstand.

Vielfach variirte Versuche mit Phrynolysin an Temporarien, Esculenten und Kröten gaben quoad Herzwirkung keine klaren, constanten Resultate. Jedesfalls gestatten aber die Versuche 19 und 20 den Schluss, dass zwei nahe verwandte Arten wie *Bufo und Bombinator ihrer Herzresistenz nach grundverschieden sind.*

b) Bei den Kröten war die Gegenwart eines Herzgiftes im Serum verknüpft mit einer relativen Immunität gegen andere Herzgifte. Es war daran zu denken, dass das Bombinatorenblut, das dem so kräftigen Phrynolysin kontinuirlich ausgesetzt ist, Hemmungskörper gegen das eigene und vielleicht auch gegen fremde Blutkörperchengifte enthalte. Das Phrynolysin wirkt, nach entsprechender Verdünnung der Giftlösungen, in 2 Phasen, wie das Aalserum. Erst tritt mächtige *Agglutinirung* der Blutkörperchen ein, der sodann in einer der Concentration des Giftes proportionalen Zeit die Haemolyse folgt. Wiederholt beobachtete ich, dass Phrynolysinlösungen durch 1/2—1 stündiges Erhitzen in kochenden Wasserbad zwar abgeschwächt, aber in ihrer Wirkung nicht aufgehoben wurden. Zu den Versuchen wurden die betreffenden Blutarten durch Centrifugiren serumfrei gewaschen und die Blutkörperchen in 0,6 NaCl. lösung suspendirt. Im Gegensatz zu PRÖSCHER (l. c., p. 580) beobachtete ich konstant, dass Temporarien- Esculenten- Bufo- und auch Bombinatorblutkörperchen sowie Warmblüterblutkörperchen glatt gelöst werden. Aus vielfachen, mit übereinstimmenden Resultaten ausgestellten Versuchsreihen hebe ich nur folgende Typen hervor.

I. Frisches Phrynolysin + 1/2 c.c. frischer centrifugirter Kaninchenblutkörperchen : sofort Agglutination und complete Lösung.

II. Lösung I wird zehnfach verdünnt.

1/2 c.c. Kaninchenblutkörperchen + 0,2 dieser 0,1 Lösung : nach 15" Agglutinirung dann rasch fortschreitende Lösung.

III. Bombinatorblutkörperchen (in 0,5 Fluornatrium-NaCl aufgefangen, serumfrei centrifugirt) + 0,2 der 0,1 Lösung : nach 15" Agglutinirung dann fortschreitende Lösung.

IV. Bombinatorblutkörperchen + 1 c.c. verdünnten Bombinatorserums + 0,2 der 0,1 Lösung : nach 1 Stunde, *klar abgesetzt.*

V. Esculentenblutkörperchen + 0,2 der 0,1 Lösung : wird lackfarben.

VI. Dasselbe + 1 c.c. Bombinatorserum : wird lackfarben.

VII. Bombinatorblutkörperchen + 0,5 der 0,1 Lösung : sofort grobflockige Agglutinirung dann Lösung des Blutfarbstoffes.

VIII. Bombinatorblutkörperchen + 1 c.c. verdünntes Bombinatorserums + 0,5 der 0,1 Lösung : nach am nächsten morgen *klar abgesetzt.*

IX. Bombinatorblutkörperchen + 1 c.c. verdünnten Froschserum bleibt klar.

X. Bombinatorblutkörperchen + 1 c.c. verdünnten Froschserum + 0,5 der 0,1 Ph.-lösung : nach 1' kräftige Agglutination, dann Lösung des Blutfarbstoffes.

XI. Kaninchenblutkörperchen werden durch Kaninchenserum nicht gegen Phrynolysin geschützt.

XII. Bombinatorblut wird durch schwache Solaninlösung sofort gelöst.

Wird zu derartigen Versuchen *unverdünntes* Phrynolysin benützt, so überwindet es alle Hemmungsmittel.

Die vorstehenden Versuche ergeben somit, dass im *Bombinatorserum* ein, wenigstens gegen verdünnte Giftlösungen des Phrynolysins wirksamer *Schutzkörper* gegeben ist, dessen Specificität einen bedeutsamen Unterschied gegenüber den Befunden mit Bienengift (LANGER(1)) und Solanin(2) darstellt.

Zum Schluss sei noch eine literarische Angabe richtig gestellt, die für das Thema der thierischen, angeborenen Immunität, zu dem meine Studie einen kleinen Beitrag liefern sollte, von Wichtigkeit ist.

Es hat PHYSALIX(3) Versuche mitgeteilt, nach denen *Salamandra maculata* gegen Curare giftfest sein soll, ja sogar Salamander-serum Frösche gegen Curare immunisire. Eine Versuchsreihe, die ich in dieser Richtung mit Curarinum sulfuricum angestellt habe, ergab, dass zwar erst das 100-fache der für Temporarien wirksamen Dosis bei Salamandern die intramusculären Nervenendigungen vollständig lähmt, dass jedoch eine passive Immunisirung von Temporarien mit Salamanderserum gegen Curare nicht hervorrufbar ist.

Prag im Juli 1902.

---

(1) Dieses Arch., Bd. VI., p. 181.

(2) Dieses Arch., Bd. VII., p. 1.

(3) Citirt nach MALY's Jahresbericht, Bd. 25, p. 390.


COUNTWAY LIBRARY
HC 1CYW M

